

BMJ Best Practice

Deficiência de vitamina B12

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	22
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	26
Opções de tratamento	28
Acompanhamento	38
Recomendações	38
Complicações	38
Prognóstico	39
Diretrizes	40
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
Recursos online	42
Referências	43
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Manifesta-se classicamente com anemia megaloblástica, mas também pode se manifestar com neuropatia periférica e queixas neuropsiquiátricas.
- ◇ Estão em risco os idosos, pacientes com má absorção crônica, história de ressecção ou bypass gástricos e os pacientes que tomam certos medicamentos (metformina, inibidores da bomba de prótons).
- ◇ O diagnóstico precoce é fundamental para prevenir e impedir a progressão de distúrbios neurológicos, como a neuropatia periférica e a demência.
- ◇ O ácido metilmalônico e os níveis de homocisteína podem ajudar a diagnosticar a deficiência de vitamina B12 em um estágio precoce e assintomático.
- ◇ Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a causa da deficiência de vitamina B12.
- ◇ O tratamento com altas doses orais de vitamina B12 pode ser tão eficaz quanto a terapia de vitamina B12 intramuscular.

Definição

A deficiência de vitamina B12 é uma condição comum que pode se manifestar com distúrbios neurológicos, psiquiátricos e hematológicos. A vitamina B12 é essencial, e a deficiência geralmente decorre da absorção inadequada ou falta de consumo na dieta. Embora a deficiência grave possa causar danos neurológicos permanentes, as manifestações iniciais geralmente são sutis ou assintomáticas.

A probabilidade de deficiência de vitamina B12 é definida de acordo com o nível sérico de vitamina B12 conforme a seguir: <148 picomoles/L (<200 picogramas/mL) indicam uma provável deficiência, 148 a 258 picomoles/L (201 a 350 picogramas/mL) indicam uma possível deficiência e >258 picomoles/L (>350 picogramas/mL) indicam que a deficiência é improvável.[1] [2]

Epidemiologia

O Framingham Offspring Study revelou que até 39% dos adultos nos EUA apresentam risco de deficiência de vitamina B12 (definida pelo nível sérico de vitamina B12 <258 picomoles/L; <350 picogramas/mL).[3] A prevalência aumenta com a idade e varia de 5% a 15% em idosos, dependendo da população estudada e dos métodos de diagnóstico.[4] [5] [6] [7]

A deficiência nutricional de vitamina B12 é incomum nos EUA, mas pode ser evidente em veganos e vegetarianos, que não tomam suplementos alimentares adicionais. Em termos globais, a prevalência da deficiência de vitamina B12 provavelmente é mais alta que nos EUA, especialmente em países em desenvolvimento. Vários estudos encontraram evidências de vitamina B12 sérica baixa (<148 picomoles/L [<200 picogramas/mL]) em 25% a 70% da população estudada.[8] [9] [10] [11] Com o crescente número de procedimentos cirúrgicos de bypass gástrico realizados para a obesidade mórbida, é provável que a incidência e a prevalência da deficiência de vitamina B12 nos EUA aumentem.[12] Uma revisão sistemática constatou que a deficiência de vitamina B12 é comum durante a gestação e que os níveis de vitamina B12 diminuem do primeiro ao terceiro trimestre.[13]

Etiologia

A vitamina B12 é uma vitamina essencial obtida somente pela dieta ou por suplementação. As fontes alimentares incluem produtos lácteos e de origem animal, como carne, aves, leite e ovos. Os estoques de vitamina B12 no fígado permanecem no corpo por anos; portanto, a deficiência de vitamina B12 depende da deficiência crônica em longo prazo.

Qualquer fator que reduza a ingestão ou a absorção de vitamina B12 coloca as pessoas em risco de deficiência de vitamina B12. Em geral, as etiologias da deficiência de vitamina B12 podem ser categorizadas em:

- Ingestão alimentar reduzida
- Decomposição gástrica reduzida da vitamina B12 dos alimentos
- Má absorção pelo trato gastrointestinal.

Pacientes com risco elevado de deficiência de vitamina B12 incluem:

- Veganos rigorosos
- História de cirurgia gástrica ou intestinal

- História de gastrite atrófica
- Anemia perniciosa, uma condição na qual a destruição autoimune das células parietais, que produzem o fator intrínseco, causa redução na absorção de vitamina B12 pelo trato gastrointestinal
- Má absorção gástrica.

Os medicamentos que diminuem a decomposição de vitamina B12 das fontes alimentares (bloqueadores de ácidos e inibidores da bomba de prótons), ou que reduzem a absorção de vitamina B12 (metformina), também podem causar deficiência.

Qualquer síndrome de má absorção também pode colocar o paciente em risco de deficiência de vitamina B12, como:

- Doença de Crohn
- Doença celíaca
- Síndromes de supercrescimento bacteriano.

Os estudos sugerem uma associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a deficiência de vitamina B12.[14] [15] Contudo, não se sabe ao certo se é o organismo ou a gastrite atrófica que causa a deficiência de vitamina B12.[16]

Medicamentos anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina) têm sido associadas à deficiência de vitamina B12.[17] [18] Não se sabe ao certo qual é o mecanismo exato, mas pode incluir interferência na absorção, ligação plasmática, metabolismo celular e excreção renal.

Fisiopatologia

As fontes alimentares de vitamina B12 (carne, aves, laticínios) são ingeridas e liberadas dos alimentos pelo ácido péptico. A vitamina B12 livre se liga ao fator intrínseco (FI), o qual é secretado pelas células parietais do fundo gástrico. O complexo B12-FI depois vai para o intestino delgado, onde endocitose ocorre no íleo terminal e por meio da qual o complexo se liga à transcobalamina. O complexo transcobalamina-vitamina B12 (holotranscobalamina) é então liberado no soro para a utilização celular. Qualquer interferência nesse processo pode colocar o paciente em risco de deficiência de vitamina B12.

A vitamina B12 é um fator essencial na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA), e está intimamente relacionada ao metabolismo do folato. Especificamente, a vitamina B12 é um importante cofator em dois processos bioquímicos que envolvem o ácido metilmalônico e a homocisteína como precursores. A deficiência de vitamina B12 prejudica a conversão de ácido metilmalônico em succinil CoA. A deficiência de vitamina B12 ou de folato prejudica a conversão da homocisteína em metionina. A metionina é fundamental na produção de S-adenosilmetionina, a qual se acredita ser importante na função neural. Acredita-se que a vitamina B12 e o folato sejam parte integral na hematopoiese e na função da medula óssea normais.

Dessa forma, a deficiência grave e prolongada de vitamina B12 pode provocar distúrbios neurológicos e hematológicos.[19] Também foi relatada uma relação entre a doença psiquiátrica (demência, depressão, comprometimento cognitivo) e a deficiência de vitamina B12.[20]

Prevenção primária

A ingestão diária recomendada (IDR) de vitamina B12 é de 2.4 microgramas/dia em homens e mulheres com 14 anos de idade ou mais.[42] Durante a gravidez e a lactação, a IDR é de 2.6 e 2.8 microgramas/dia, respectivamente. A maior parte da vitamina B12 é obtida pela ingestão de carne e laticínios, e os estoques de vitamina B12 são mantidos durante anos. Os veganos e vegetarianos podem apresentar risco de deficiência de vitamina B12, devendo suplementar sua dieta com alimentos fortificados com vitamina B12 ou com um polivitamínico que contenha um mínimo de 2.4 microgramas de vitamina B12 por dia. Pessoas com história de cirurgia de bypass gástrico ou gastrectomia devem suplementar a dieta com vitamina B12 adicional.

Rastreamento

O rastreamento é controverso, mas os médicos devem levar em conta certos fatores de risco ao considerar o teste para a deficiência de vitamina B12:

- A idade avançada mostrou aumento do risco de deficiência de vitamina B12.[4] [5] [6] [7]
- O uso crônico de alguns medicamentos, tais como metformina, inibidores da bomba de prótons e anticonvulsivantes, pode também colocar o paciente em risco de deficiência.
- A desnutrição e as dietas veganas ou vegetarianas colocam as pessoas em risco de deficiência de vitaminas, e o monitoramento do nível sérico de vitaminas pode ser oferecido.
- Pacientes com doenças gastrointestinais crônicas que podem causar má absorção ou absorção inadequada (por exemplo, doença de Crohn, doença celíaca) e aqueles que se submeteram a cirurgia gástrica ou ileostomia terminal devem ser examinados quanto à deficiência.
- Os pacientes diagnosticados com polineuropatia diabética (neuropatia periférica diabética), ou com o agravamento dessa condição, podem apresentar aumento do risco de deficiência de vitamina B12 concomitante.[52]

Observou-se um risco extra 2 a 3 vezes maior de câncer gástrico em pacientes com anemia perniciosa, e o acompanhamento endoscópico pode ser necessário nesses pacientes.[53]

Prevenção secundária

Os veganos e idosos apresentam risco de deficiência de vitamina B12. Eles devem ser monitorados e a suplementação com vitamina B12 deve ser considerada. A dosagem ideal é incerta, mas idosos podem precisar de posologias orais >500 microgramas/dia para obter a absorção ideal.[73] A maioria dos veganos pode absorver sem dificuldade a vitamina B12 livre dos polivitamínicos padrão ou alimentos fortificados, e a ingestão ideal mínima deve corresponder à ingestão diária recomendada (2.4 microgramas/dia).

Em pacientes com anemia perniciosa diagnosticada (devido à falta do fator intrínseco), o acompanhamento endoscópico é aconselhado em virtude do aumento do risco de desenvolverem câncer gástrico. Observou-se um risco extra 2 a 3 vezes maior de câncer gástrico em pacientes com anemia perniciosa.[53]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 68 anos de idade se apresenta para exame físico e acompanhamento de rotina para hipertensão, hiperlipidemia e hipotireoidismo. Ele se queixa de fadiga leve, mas é saudável. A avaliação laboratorial se destaca por um hematócrito de 0.34 (34%), com um volume corpuscular médio (VCM) de 110 fL (110 micrômetros³). Mediante questionamento adicional, ele nega o consumo de álcool e qualquer outro sintoma.

Outras apresentações

A deficiência da vitamina B12 pode ser minimamente sintomática. Os médicos podem realizar um teste para a deficiência devido às queixas do paciente de sintomas neurológicos vagos, como parestesias ou preocupações em relação à neuropatia periférica. A anemia megaloblástica com células polimorfonucleares hipersegmentadas é um achado clássico na deficiência de vitamina B12, mas tipicamente se manifesta em estágios tardios da deficiência. A deficiência de vitamina B12 podem também causar degeneração combinada subaguda da medula espinhal, um distúrbio neurológico grave que se manifesta com ataxia e sinais e sintomas de lesão em neurônios motores inferiores (fraqueza, hiporreflexia).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença neurológica associada à deficiência de vitamina B12 pode ser irreversível; portanto, a detecção precoce é fundamental na prevenção de danos neurológicos permanentes. Tradicionalmente, o diagnóstico de deficiência de vitamina B12 se baseava no achado de baixa vitamina B12 sérica (geralmente, <148 picomoles/L [<200 picogramas/mL]) e em sintomas clínicos condizentes com deficiência de vitamina B12. No entanto, o uso de marcadores de deficiência tecidual, como a homocisteína, o ácido metilmalônico (AMM) e a holotranscobalamina, melhorou o diagnóstico precoce da deficiência de vitamina B12. O uso ideal da vitamina B12 sérica e dos marcadores teciduais não está definido, mas as diretrizes gerais ajudarão a determinar se o paciente tem uma deficiência de vitamina B12 verdadeira.

Grupos de risco

O médico deve levar em conta certos fatores de risco ao considerar quem deve ser testado para a deficiência de vitamina B12. A idade avançada aumenta o risco.[4] [5] [6] O uso crônico de determinados medicamentos (especificamente, metformina, antagonistas do receptor H2, inibidores da bomba de prótons e anticonvulsivantes) pode também colocar o paciente em risco de deficiência.[31] Finalmente, pacientes com doenças gastrointestinais crônicas que podem causar má absorção ou absorção inadequada, inclusive doença de Crohn e doença celíaca, e aqueles com história de cirurgia do trato gastrointestinal superior, inclusive gastrectomia, bypass gástrico ou ileostomia, devem ser examinados quanto à deficiência de vitamina B12.

Sintomas e sinais

Os pacientes com uma doença neurológica inexplicada (especificamente, percepção de vibração reduzida, anormalidades da marcha e neuropatias periféricas) devem ser testados para a deficiência de

vitamina B12. As queixas neuropsiquiátricas como depressão e demência também podem ser indicativas para o médico de uma deficiência de vitamina B12 oculta. Os sinais tardios de deficiência de vitamina B12 incluem queilite angular, glossite da língua e sinais de anemia franca e trombocitopenia.

Teste diagnóstico inicial

A vitamina B12 sérica ainda é um teste diagnóstico inicial útil devido à disponibilidade e familiaridade generalizadas. No entanto, deve-se ter cuidado ao interpretar os valores, pois não há valores de corte bem definidos para a deficiência.^[43]

Geralmente, a vitamina B12 sérica pode ser dividida em 3 valores:^{[1] [2]}

- Provável deficiência de vitamina B12: <148 picomoles/L (<200 picogramas/mL)
- Possível deficiência de vitamina B12: 148 a 258 picomoles/L (201 a 350 picogramas/mL)
- Improvável deficiência de vitamina B12: >258 picomoles/L (>350 picogramas/mL).

O hemograma completo com esfregaço de sangue periférico é útil na determinação de evidências de macrocitose e anemia franca, leucopenia ou trombocitopenia. Isso sugere uma deficiência de vitamina B12 mais grave e prolongada. No entanto, o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina e hematócritos normais não são úteis para descartar a deficiência de vitamina B12, pois muitos pacientes com deficiência de vitamina B12 podem ter parâmetros hematológicos normais.

Um esfregaço de sangue periférico pode demonstrar as clássicas células polimorfonucleares hipersegmentadas e megalócitos encontrados na deficiência de vitamina B12 grave com anemia macrocítica associada, mas não é sensível para deficiência de vitamina B12 precoce.

Na era da fortificação com ácido fólico, a deficiência de folato concomitante é rara. Em alguns lugares do mundo onde as deficiências nutricionais são comuns, testes e tratamento para a deficiência de ácido fólico concomitante podem esclarecer se a verdadeira deficiência de vitamina B12 coexiste.

A contagem de reticulócitos pode também ser considerada para diferenciar a deficiência de vitamina B12 e a anemia hemolítica. A deficiência de vitamina B12 está associada a um índice de reticulócitos baixo, enquanto a anemia hemolítica está associada a um índice de reticulócitos elevado.

Avaliação clínica da gravidade da deficiência

A gravidade da deficiência pode ser clinicamente classificada da seguinte maneira:

- Manifestações neurológicas leves a moderadas: disestesia/parestesia, polineuropatia e depressão
- Manifestações hematológicas leves a moderadas: geralmente assintomática com hematócrito normal e VCM no limite superior do intervalo normal ou discretamente elevado.
- Manifestações neurológicas graves: degeneração combinada subaguda da medula espinhal, demência ou comprometimento cognitivo. A degeneração combinada subaguda da medula espinhal é uma degeneração neurológica progressiva das colunas lateral e posterior da medula espinhal. Os pacientes apresentam ataxia, percepção de vibração reduzida, fraqueza muscular e hiporreflexia.
- Manifestações hematológicas graves: pancitopenia e anemia sintomática acentuada.

Teste diagnóstico confirmatório

Vitamina B12 sérica <148 picomoles/L (<200 picogramas/mL): geralmente, o diagnóstico confirmatório é desnecessário, e devendo-se iniciar o tratamento empírico. Uma resposta clínica e sorológica no acompanhamento confirma a deficiência de vitamina B12.

Vitamina B12 sérica de 148 a 258 picomoles/L (201 a 350 picogramas/mL): o AMM pode ser muito sensível para a deficiência de vitamina B12, mas podem ocorrer níveis altos falsos em caso de doença renal. Além disso, um nível de AMM anormal não foi definido. Os pacientes com vitamina B12 sérica nessa faixa, em conjunto com o AMM elevado, podem ser considerados como possíveis portadores de deficiência de vitamina B12. O diagnóstico é confirmado se os níveis de vitamina se normalizarem e se a vitamina B12 sérica se elevar com um tratamento de vitamina B12 adequado.

AMM: pode estar elevado (ou seja, >0.4 micromol/L) com deficiência de folato. O AMM elevado pode apresentar-se alterado e exigir um acompanhamento subsequente para determinar se o AMM se normaliza com o tratamento adequado. Os resultados devem ser interpretados com cautela em pessoas com doença renal, pois esta pode elevar os níveis de AMM.

Homocisteína: pode estar elevada (ou seja, >15 micromoles/L [>2.03 mg/dL]) com deficiência de folato, hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12. Os pacientes com homocisteína elevada relacionada à deficiência de vitamina B12 (quando a deficiência de folato e o hipotireoidismo são excluídos) devem ter os níveis normalizados com um tratamento empírico com vitamina B12.

Holotranscobalamina (hTC): esta é a transcobalamina ligada à vitamina B12 e pode ser uma medida do verdadeiro nível sérico funcional da vitamina B12. Ela está sendo analisada como marcador específico da capacidade de absorção da vitamina B12. A hTC pode ser o primeiro marcador a ser detectado na deficiência de vitamina B12. Níveis de hTC <35 picogramas/L podem ser compatíveis com a deficiência de vitamina B12 e podem ser considerados, mas esse teste não é amplamente utilizado.[1] [44] [45] [46]

Níveis de gastrina sérica em jejum: os níveis de gastrina sérica se elevam na acloridria gástrica e podem significar uma anemia perniciosa.[47]

Determinação da causa subjacente da deficiência de vitamina B12

Uma vez que o diagnóstico de deficiência de vitamina B12 é confirmado, deve-se buscar a etiologia. Enquanto o tratamento permanece o mesmo, a deficiência de vitamina B12 pode fazer com que um médico experiente descubra um processo de má absorção subjacente, como a doença celíaca ou doença de Crohn.

A anemia perniciosa pode ser determinada por exame que verifique:

- Anticorpo antifator intrínseco (FI): apenas 50% sensível, mas altamente específico para a anemia perniciosa.[2]
- Anticorpo anticélula parietal: altamente sensível (85%), mas com baixa especificidade para anemia perniciosa, pois os anticorpos ACP podem mostrar-se elevados na gastrite atrófica.[2]
- Os níveis de gastrina sérica em jejum se elevam na acloridria gástrica e podem significar AP.[47]

O teste de Schilling, o teste clássico para determinar a absorção de vitamina B12, não tem uso disseminado devido à dificuldade de realização e de obtenção de vitamina B12 radiomarcada.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

#idade >65 anos

- A prevalência aumenta com o avanço da idade,[5] sendo que de 12% a 15% das pessoas com idade >65 anos apresentam evidências bioquímicas de deficiência de vitamina B12.[4] [7] [11] O risco provavelmente está relacionado à má absorção pelo trato gastrointestinal e à maior prevalência de gastrite atrófica em idosos.[21]

cirurgia gástrica (bypass ou ressecção)

- As células parietais do estômago produzem o fator intrínseco, que se liga à vitamina B12 livre e promove a absorção no íleo terminal. As pessoas que se submeteram a cirurgia gástrica ou bypass gástrico apresentam risco elevado de deficiência de vitamina B12 devido à absorção inadequada.[22] Constatou-se, em um estudo, que 31% dos pacientes com cirurgia gástrica apresentam deficiência de vitamina B12, em comparação com 2% de controles com idade e sexo correspondentes e sem história de cirurgia gástrica.[23] Em outro estudo, constatou-se que 33% dos pacientes com bypass gástrico em Y de Roux tornaram-se deficientes em vitamina B12 após 2 anos, apesar do tratamento polivitamínico de rotina.[24] Em uma revisão sistemática, constatou-se deficiência de vitamina B12 em 6.5% dos pacientes 12 meses após a cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux, em comparação com apenas 2.3% dos pacientes antes da cirurgia.[12]

doença gastrointestinal crônica

- Doenças gastrointestinais crônicas (por exemplo, doença de Crohn e doença celíaca) podem causar má absorção ou absorção inadequada de vitamina B12.
- A absorção de vitamina B12 ocorre no íleo terminal; portanto, pessoas com doença do íleo terminal têm alto risco de deficiência de vitamina B12.[25] Em um estudo, foram encontradas evidências de deficiência de vitamina B12 em mais de 50% dos pacientes com doença de Crohn que se submeteram à remoção de >20 cm do íleo terminal.[26]

dieta vegana

- Os veganos que não tomam suplementação alimentar adicional apresentam risco de desenvolver uma deficiência de vitamina B12. Até 88% dos veganos apresentaram evidências de deficiência de vitamina B12 em um estudo.[27]

uso de metformina

- O uso crônico de metformina demonstrou provocar níveis séricos baixos de vitamina B12 e colocar os pacientes em risco de deficiência de vitamina B12.[28] [29] [30] [31] [32] [33] Em um pequeno ensaio clínico randomizado e controlado, o risco absoluto de deficiência de vitamina B12 foi 7.2% maior em pacientes que usaram metformina por 4.3 anos do que em pacientes que receberam placebo (número necessário para causar dano = 13.8).[34] O mecanismo não é claro, mas pode estar relacionado à má absorção.

antagonista do receptor H2 ou uso de inibidor da bomba de prótons

- A vitamina B12 ligada aos alimentos precisa ser liberada pelo ácido péptico secretado do estômago. Portanto, aqueles que tomam antagonistas do receptor H2 ou inibidores da bomba de prótons de maneira crônica correm o risco de apresentar deficiência de vitamina B12.[35] [36] [37] Um estudo em

larga escala revelou que o uso de inibidores da bomba de prótons ou antagonistas dos receptores H2 por um período superior a 2 anos aumentou o risco de deficiência de vitamina B12.[38]

Fracos

infecção por *Helicobacter pylori*

- Os estudos revelam uma associação potencial entre a infecção por H pylori e a deficiência de vitamina B12.[14] [15] Contudo, não está claro se é o organismo ou a gastrite atrófica que causa a deficiência de vitamina B12.[39]

uso de anticonvulsivante

- A carbamazepina e outros anticonvulsivantes estão associados com a deficiência de vitamina B12.[17] [18] Não se sabe ao certo qual é o mecanismo exato, mas pode incluir interferência na absorção, ligação plasmática, metabolismo celular e excreção renal.

diabetes mellitus

- Um estudo indicou deficiência de vitamina B12 em 22% das pessoas com diabetes tipo 2.[40] A deficiência de vitamina B12 pode ser facilmente despercebida como causa de neuropatia em pessoas com diabetes tipo 2.[40] Pacientes idosos, com diabetes, que tomam metformina apresentam risco particularmente mais elevado, pois a metformina pode causar deficiência de vitamina B12.

gestação

- Uma revisão sistemática constatou que a deficiência de vitamina B12 é comum durante a gestação e que os níveis de vitamina B12 diminuem do primeiro ao terceiro trimestre.[13] A deficiência de vitamina B12 na gravidez pode estar associada a maior risco de baixo peso ao nascer e parto prematuro.[41] [UK Medicines Information: how should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed?]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem idade >65 anos, história de cirurgia gástrica (gastrectomia ou cirurgia de bypass gástrico para obesidade), dieta vegana e vegetariana, doenças gastrointestinais crônicas (por exemplo, doença de Crohn ou doença celíaca) e uso de medicamentos causadores (inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H2, metformina, anticonvulsivantes).

idade avançada (comum)

- Os pacientes idosos apresentam um aumento do risco de gastrite atrófica e foi demonstrado terem prevalência elevada de deficiência de vitamina B12.[4] [5] [7] [21]

história de cirurgia gástrica (gastrectomia ou bypass gástrico para obesidade) (comum)

- Os pacientes com bypass gástrico ou gastrectomia têm maior incidência de deficiência de vitamina B12 devido à má absorção (pela ausência de fator intrínseco).[48] Como a cirurgia de bypass gástrico para obesidade mórbida tornou-se bastante comum, o médico deve testar rotineiramente para o

desenvolvimento de deficiência de vitamina B12, especialmente nos pacientes que tomam apenas suplemento polivitamínico.[49]

Outros fatores de diagnóstico

parestesias (comum)

- Pode ser um sintoma precoce e sutil de dano neurológico.

dieta vegana e vegetariana (incomum)

- Os vegetarianos e principalmente os veganos rigorosos sem suplementação com polivitamínicos apresentam risco elevado de deficiência de vitamina B12 devido à falta do nutriente na dieta.

doenças gastrointestinais crônicas (por exemplo, doença de Crohn ou doença celíaca) (incomum)

- As condições que podem causar a má absorção elevam o risco de deficiência de vitamina B12.

medicamentos (inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H2, metformina, anticonvulsivantes) (incomum)

- Podem apresentar maior risco pela redução da decomposição de vitamina B12 dos alimentos (inibidores da bomba de prótons e antagonistas do receptor H2) ou interferência na absorção (metformina e anticonvulsivantes).

ataxia (incomum)

- A deficiência de vitamina B12 pode causar uma degeneração da coluna posterior e, por fim, causar uma marcha atáxica.

diminuição da sensibilidade vibratória (incomum)

- Sinal clássico de degeneração da coluna posterior.

teste de Romberg positivo (incomum)

- Sinal clássico de degeneração da coluna posterior.

palidez (incomum)

- Geralmente um sinal tardio de deficiência de vitamina B12.

petéquias (incomum)

- Geralmente um sinal tardio de deficiência de vitamina B12.

glossite (incomum)

- Geralmente um sinal tardio de deficiência de vitamina B12.

queilite angular (incomum)

- Os pacientes com queilite angular devem ser testados para a deficiência de vitamina B12.

comprometimento cognitivo (incomum)

- Em pacientes com demência ou comprometimento cognitivo, a deficiência de vitamina B12 deve ser excluída como causa.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Para determinar a linha basal do hematócrito, hemoglobina e VCM. Útil para o diagnóstico da deficiência grave e prolongada de vitamina B12, mas sem utilidade para o diagnóstico de deficiência precoce de vitamina B12. Sem utilidade para descartar deficiência de vitamina B12, pois muitos pacientes com deficiência de vitamina B12 podem ter parâmetros hematológicos normais.[50] Até 28% dos pacientes que apresentam deficiência de vitamina B12 documentada não têm anemia.[50] 	volume corpuscular médio (VCM) elevado, hematócrito baixo
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Células polimorfonucleadas hipersegmentadas clássicas e megalócitos são observados na deficiência de vitamina B12 grave que causa anemia megaloblástica. Os megalócitos são precursores dos eritrócitos, cujos números aumentam devido à importância da vitamina B12 para a hematopoiese. Pode ser normal no início da deficiência. 	megalócitos, células polimorfonucleares hipersegmentadas
vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> A vitamina B12 sérica <148 picomoles/L (<200 picogramas/mL) indica provável deficiência de vitamina B12. Geralmente, o diagnóstico confirmatório é desnecessário, devendo-se iniciar o tratamento empírico.[1] [2] Devem-se realizar teste adicionais para descartar uma possível deficiência de vitamina B12 (148-258 picomoles/L [201-350 picogramas/mL]). Pacientes com vitamina B12 sérica >258 picomoles/L (>350 picogramas/mL) têm pouca probabilidade de deficiência de vitamina B12. Os níveis ideais de vitamina B12 sérica para a função neurológica e hematológica ainda não foram determinados. 	<148 picomoles/L (<200 picogramas/mL) provável deficiência; 148 a 258 picomoles/L (201 a 350 picogramas/mL) possível deficiência; >258 picomoles/L (>350 picogramas/mL) deficiência improvável
contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Utilizada para diferenciar a deficiência de vitamina B12 e a anemia hemolítica. O baixo índice de reticulócitos indica uma produção reduzida, ao contrário da anemia hemolítica, na qual o índice de reticulócitos estaria elevado. 	baixo índice corrigido de reticulócitos

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ácido metilmalônico (AMM) <ul style="list-style-type: none"> Um marcador de deficiência de vitamina B12. Cautela em casos de doença renal, pois ocorrem níveis elevados de AMM. O AMM elevado pode apresentar-se alterado e exigir um acompanhamento subsequente para determinar se o AMM se normaliza com o tratamento adequado. 	elevado (>0.4 micromol/L, mas pode ser específico do laboratório)
homocisteína <ul style="list-style-type: none"> Um marcador de deficiência de vitamina B12. Não é tão específica quanto o AMM para a deficiência de vitamina B12. Também elevada na deficiência de folato e hipotireoidismo. Mais prontamente disponível que o AMM. 	elevado (>15 micromoles/L [>2.03 mg/dL], mas pode ser específico do laboratório)
holotranscobalamina <ul style="list-style-type: none"> Um marcador de deficiência de vitamina B12. Mede a vitamina B12 ligada à transcobalamina. Baixos níveis, juntamente com baixa vitamina B12 sérica normal, sugerem uma absorção inadequada. Não está amplamente disponível. 	<35 picogramas/L é diagnóstico
anticorpo antifator intrínseco (FI) <ul style="list-style-type: none"> Uma vez que a deficiência de vitamina B12 é confirmada, o anticorpo FI pode determinar se a anemia perniciosa (AP) é a causa. Apenas 50% sensível, mas altamente específico para a AP.[2] 	positivo se a causa for anemia perniciosa
anticorpo anticélula parietal (ACP) <ul style="list-style-type: none"> Uma vez que a deficiência de vitamina B12 seja confirmada, o anticorpo ACP pode, em conjunto com outros exames, determinar se a anemia perniciosa (AP) é a causa. Altamente sensível (85%), mas com baixa especificidade para anemia perniciosa, pois os anticorpos ACP podem mostrar-se elevados na gastrite atrófica.[2] 	o resultado positivo pode sugerir anemia perniciosa; o resultado positivo não é suficiente para o diagnóstico de anemia perniciosa porque os anticorpos APC podem mostrar-se elevados na gastrite atrófica
gastrina sérica (em jejum) <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de gastrina sérica se elevam na acloridria gástrica e podem significar uma anemia perniciosa.[47] 	elevada se a anemia perniciosa for a causa
teste de Schilling <ul style="list-style-type: none"> Mede a absorção de vitamina B12. Realizado com um teste de enxaguamento inicial com dose de 1000 microgramas de cianocobalamina, por via intramuscular. Geralmente não está disponível e raramente é utilizado. 	difere para estágios distintos

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de ácido fólico (vitamina B9)	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente não manifesta sintomas neurológicos. Rara na atual era de fortificação com ácido fólico nos EUA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis séricos de folato são baixos. • Esteja atento, pois o folato sérico baixo pode resultar em níveis de vitamina B12 falsamente baixos. • Tratar com ácido fólico e repetir o teste.
Síndrome mielodisplásica (SMD)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifesta-se com anemia macrocítica e é difícil de diferenciar da deficiência de vitamina B12 inicialmente. • A SMD é um grupo de doenças caracterizado por uma anormalidade cromossômica clonal, uma hematopoiese displásica e ineficaz que resulta em ≥ 1 citopenias e uma predileção variada para desenvolver leucemia mieloide aguda. • Essas doenças podem surgir primariamente sem nenhum evento desencadeador ou podem estar relacionadas a um tratamento prévio com quimioterapia ou radiação. 	<ul style="list-style-type: none"> • O hemograma completo na SMD mostra eritrócitos normocrômicos ou macrocíticos; cerca de 40% dos pacientes apresentam neutropenia e $>30\%$ têm trombocitopenia. Anormalidades morfológicas são observadas, como eritrócitos macrocíticos ovais e granulócitos com pseudoanormalia de Pelger-Huet (granulócitos hipolobulados e hipogranulares). • Na SMD, a histopatologia da medula óssea demonstra displasia em uma porcentagem de mieloblastos indiferenciados. • A coloração do ferro com azul da Prússia do aspirado da medula óssea pode mostrar sideroblastos em anel (células precursoras eritroides anormais que possuem grânulos ao redor do núcleo).
Hepatopatia alcoólica	<ul style="list-style-type: none"> • Pode manifestar-se com anemia macrocítica e deficiências nutricionais. A história deve revelar o uso de álcool. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas hepáticas elevadas. • A histopatologia da biópsia do fígado mostra alteração gordurosa, inflamação e quantidades variáveis de fibrose que causam cirrose na hepatopatia alcoólica crônica e grave.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Pode apresentar anemia macrocítica. • Pode apresentar sinais de dor muscular e nas articulações, fraqueza nos membros e fadiga; o relaxamento tardio dos reflexos tendinosos profundos sugere um hipotireoidismo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormônio estimulante da tireoide elevado, T3 e T4 baixos e creatina quinase elevada.
Neuropatia periférica	<ul style="list-style-type: none"> • As neuropatias de compressão e as neuropatias decorrentes de diabetes ou de doença tireoidiana podem ser difíceis de diferenciar dos sintomas neurológicos da deficiência de vitamina B12. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de condução nervosa e eletromiogramas são úteis para confirmar e caracterizar a neuropatia, isto é, desmielinizante, axonal, polineuropatia, mononeuropatia múltipla, radiculopatia ou plexopatia. • O tratamento com vitamina B12 pode melhorar os sintomas, mas a neuropatia também pode ser irreversível.
Neuropatia diabética	<ul style="list-style-type: none"> • A parestesia é uma característica comum e pode ocorrer nos membros como resultado da neuropatia nos casos de diabetes não diagnosticado prolongado. Outros tipos de neuropatia podem estar presentes no diabetes, incluindo a neuropatia autonômica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico, anticorpos circulantes para antígenos das ilhotas pancreáticas e autoanticorpos anti-insulina estão presentes em 85% dos pacientes com diabetes do tipo 1 no momento do diagnóstico, mas podem desaparecer dentro de alguns anos.
Macrocitose induzida por medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocitose decorrente de certos medicamentos, incluindo hidroxiureia, metotrexato, zidovudina, azatioprina, capecitabina e cladribina. 	<ul style="list-style-type: none"> • O diagnóstico é geralmente clínico. Os níveis séricos do medicamento podem confirmar a associação.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Demência	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por alterações cognitivas (memória), sintomas psiquiátricos, alterações da personalidade, problemas de comportamento e alterações no funcionamento no dia-a-dia. • Pode ser decorrente de múltiplos fatores diferentes que são clinicamente indistinguíveis da deficiência de vitamina B12. 	<ul style="list-style-type: none"> • Um exame do estado mental ou exame neuropsiquiátrico deve ser conduzido se o diagnóstico for incerto. • Os testes de vitamina B12 são normais.
Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizada por humor deprimido persistente que causa níveis variados de disfunção social, cognitiva, ocupacional e física. • A depressão é diagnosticada clinicamente com o achado de >5 dos seguintes sintomas, presentes durante um período de 2 semanas: humor depressivo, anedonia, alterações de peso, alterações na libido, perturbação do sono, problemas psicomotores, baixa energia, culpa excessiva, baixa concentração e ideação suicida.[51] 	<ul style="list-style-type: none"> • Os testes de vitamina B12 são normais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia perniciosa (AP)	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes apresentam sintomas de anemia e deficiência de vitamina B12. Eles também podem ter febre e queixas de dor ou desconforto gástrico. As características comuns incluem cansaço, dispneia, parestesia, língua vermelha dolorida, diarreia e icterícia leve. 	<ul style="list-style-type: none"> Uma vez que a deficiência de vitamina B12 seja confirmada, o anticorpo antifator intrínseco pode determinar se a causa é anemia perniciosa. Ele é apenas 50% sensível, mas altamente específico para a anemia perniciosa.[2] O anticorpo anticélula parietal (ACP) pode, em conjunto com outros exames, determinar se a anemia perniciosa é a causa. Ele é altamente sensível (85%), mas tem baixa especificidade para anemia perniciosa. Os anticorpos APC podem estar elevados na gastrite atrófica.[2] Quando o paciente recebe fator intrínseco e o nível de vitamina B12 está normal, os níveis de gastrina se normalizam.
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> A doença de Crohn pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, e os sintomas podem ser extremamente variáveis. 	<ul style="list-style-type: none"> Os achados clássicos no exame histológico incluem o comprometimento de todas as camadas da parede intestinal por granulomas, ulcerações e inflamação aguda e crônica.
Doença celíaca	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes apresentam sintomas gastrointestinais inexplicados, diarreia crônica, anemia ferropriva não explicada, deficiência de vitamina D ou uma erupção cutânea condizente com dermatite herpetiforme. Outras situações incluem retardo do crescimento pômbero-estatural, baixa estatura, estomatite aftosa grave recorrente, aborto espontâneo recorrente e infertilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> Anticorpos antigliadina da classe imunoglobulina A e anticorpo antiendomísio. A histologia do intestino delgado é o teste mais específico e sensível, mostrando atrofia vilosa e inflamação da mucosa com alterações hiperplásicas das criptas. A anemia ferropriva é o quadro clínico mais comum em adultos. A deficiência de folato (e menos comumente de vitamina B12) pode causar anemia macrocítica.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Úlcera péptica decorrente de infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O <i>H pylori</i> é uma bactéria Gram-negativa, microaerófila que habita o estômago e o duodeno. Ela causa uma gastrite atrófica crônica de baixo nível e está fortemente ligada ao desenvolvimento de úlceras duodenais e gástricas e de câncer de estômago. • Mais de 80% das pessoas infectadas com a bactéria são assintomáticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • O teste respiratório da ureia marcada com carbono é positivo. • O método mais confiável para detectar uma infecção por <i>H pylori</i> é uma biópsia endoscópica. A histopatologia mostra atrofia gástrica, inflamação e organismos bacterianos em colorações especiais.
Pancreatite crônica	<ul style="list-style-type: none"> • História de litíase biliar ou abuso de álcool. • Caracterizada por dor abdominal recorrente ou persistente e lesão progressiva no pâncreas e nas estruturas adjacentes, resultando em cicatrização desfigurante e perda de função. 	<ul style="list-style-type: none"> • A ultrassonografia ou a tomografia computadorizada (TC) do abdome pode revelar fibrose ou calcificação do pâncreas. • A avaliação das enzimas pancreáticas é o teste mais sensível e específico para o diagnóstico de insuficiência pancreática leve a moderada ou de pancreatite crônica, mas está disponível em apenas em alguns centros. O suco pancreático é coletado com um tubo gastroduodenal durante o estímulo hormonal exógeno com colecistoquinina e/ou secretina. • Ajuda a diferenciar os tipos pancreáticos de não pancreáticos de má absorção.
Supercrescimento bacteriano no intestino delgado	<ul style="list-style-type: none"> • A história pode mostrar doenças que alteram a anatomia intestinal, a motilidade e a secreção de ácido gástrico. Elas incluem o uso de inibidores da bomba de prótons e distúrbios anatômicos no intestino, incluindo fístulas, divertículos e alças cegas criadas após cirurgia. 	<ul style="list-style-type: none"> • A investigação definitiva requer a cultura do fluido jejunal que cresce $>10^5$ bactérias/mL. • O teste do hidrogênio no ar expirado pode mostrar má absorção, mas não é muito sensível ou específico para supercrescimento bacteriano. • Uma tentativa de tratamento com antibióticos por 1 semana poderá fornecer o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Zollinger-Ellison	<ul style="list-style-type: none"> Uma doença causada por um tumor secretor de gastrina que causa uma hipersecreção de ácido gástrico que causa a doença ulcerosa. Geralmente, manifesta-se com dor abdominal, diarreia e refluxo gastroesofágico. As apresentações menos comuns incluem perda de peso, sangramento gastrointestinal, náuseas e vômitos. 	<ul style="list-style-type: none"> Nível elevado de gastrina sérica em jejum na ausência de acloridria, e um teste de secreção positivo ou tumor neuroendócrino histologicamente demonstrado.
Espru tropical	<ul style="list-style-type: none"> Acredita-se que seja iniciado ou sustentado por uma infecção ainda não definida. Manifesta-se com sintomas e sinais de má absorção, dor estomacal, diarreia e distensão abdominal. A taxa de recidiva é substancial em pacientes tratados que permanecem ou retornam para áreas endêmicas nos trópicos. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame de endoscopia e uma biópsia do intestino delgado revelam atrofia vilosa progressiva no intestino delgado semelhante à doença celíaca. A tentativa terapêutica com tetraciclina por 6 meses normaliza a estrutura da mucosa do intestino delgado.
Tênia do peixe (Diphyllobothrium latum)	<ul style="list-style-type: none"> A tênia do peixe é nativa da Escandinávia, do oeste da Rússia e dos estados bálticos, apesar de hoje também estar presente na América do Norte, especialmente no Noroeste do Pacífico. A infecção surge após a ingestão de peixe cru ou de produtos derivados de peixes. Os pacientes podem apresentar sintomas de desnutrição incluindo anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> Os ovos da tênia aparecem nas fezes 5 a 6 semanas após a infecção, e o exame das fezes pode confirmar o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)	<ul style="list-style-type: none"> A desnutrição é comum na doença por HIV, sobretudo em áreas com poucos recursos. Um ciclo de infecções oportunistas, que causam perda de peso e inapetência, combinado com diarreia e má absorção, contribui para essa desnutrição. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste pelo método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) deve ser solicitado quando o teste de HIV for indicado. Os resultados falso-negativos podem ocorrer durante o período de janela imunológica imediatamente após a infecção, e antes que os anticorpos anti-HIV tenham se desenvolvido. Um resultado positivo deve ser confirmado com um Western-blot ou um segundo ELISA. O período janela pode ser reduzido para 2 a 4 semanas utilizando-se testes de quarta geração e testes que incluem anticorpos anti-HIV da classe IgM (imunoglobulina M).
Talassemia alfa	<ul style="list-style-type: none"> Doença sanguínea hereditária autossômica recessiva. A necessidade de vitamina B12 é aumentada na talassemia alfa e, nesses pacientes, a deficiência de vitamina B12 pode ser a característica manifesta. Os pacientes apresentam anemia, hepatoesplenomegalia, úlceras nas pernas e dor óssea. Essa doença é mais comum em países mediterrâneos, na Ásia, no Oriente Médio e na América do Sul. 	<ul style="list-style-type: none"> O hemograma completo e o esfregaço de sangue periférico mostram microcitose, eritrocitose, hipocromia e anemia leve. O diagnóstico é feito por uma combinação de estudos familiares e pelo descarte da anemia ferropriva e do traço da beta talassemia. A eletroforese da hemoglobina mostra proporções aumentadas das cadeias beta para as cadeias alfa da globina.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Esclerose múltipla	<ul style="list-style-type: none"> As manifestações neurológicas da deficiência de vitamina B12 podem mimetizar os sintomas clínicos da esclerose múltipla. No entanto, em quase todos os casos de esclerose múltipla também há lesões cerebrais. Apresentação variável: vários episódios separados por espaço (isto é, os sintomas neurológicos resultam de lesões em diferentes locais do sistema nervoso central) e tempo. Os sintomas podem incluir fraqueza progressiva dos membros, dificuldade de marcha, ataxia, perda de equilíbrio e vertigem paroxística. 	<ul style="list-style-type: none"> A RNM cranioencefálica apresenta áreas de desmielinização. O exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta aumento de IgG e bandas oligoclonais.
Sífilis (tabes dorsalis)	<ul style="list-style-type: none"> História de infecção por sífilis ou infecção sexualmente transmissível. Os sintomas neurológicos de tabes dorsalis e de degeneração combinada subaguda da medula espinhal podem ser semelhantes. 	<ul style="list-style-type: none"> A reação do Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) isoladamente nem sempre pode servir de base no diagnóstico diferencial. O exame do LCR é necessário para diagnosticar a neurosífilis. O teste de reatividade VDRL no LCR é específico, mas não é sensível para a neurosífilis. O teste de reatividade de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente no LCR é sensível, mas não é específico para a neurosífilis.

Critérios de diagnóstico

Níveis séricos de vitamina B12

Geralmente, a vitamina B12 sérica pode ser dividida em 3 valores:^{[1] [2]}

- Provável deficiência de vitamina B12: <148 picomoles/L (<200 picogramas/mL)
- Possível deficiência de vitamina B12: 148 a 258 picomoles/L (201 a 350 picogramas/mL)
- Improvável deficiência de vitamina B12: >258 picomoles/L (>350 picogramas/mL).

Abordagem passo a passo do tratamento

Pacientes com sintomas hematológicos ou neurológicos graves de deficiência de vitamina B12 requerem tratamento imediato com um regime intensivo de cianocobalamina ou hidroxocobalamina ao longo de 1 mês, seguido por doses de manutenção contínuas. Pacientes com sintomas leves a moderados de deficiência de vitamina B12 devem começar e continuar com doses de manutenção de cianocobalamina ou hidroxocobalamina. Pacientes assintomáticos com alto risco de deficiência de vitamina B12 (por exemplo, veganos e vegetarianos, pacientes idosos, aqueles com doenças gastrointestinais crônicas) também precisam de doses de manutenção de cianocobalamina ou hidroxocobalamina, pois as complicações hematológicas e neurológicas da deficiência de vitamina B12 podem ser irreversíveis depois que se desenvolvem. Se a causa da deficiência de vitamina B12 ainda não tiver sido estabelecida, o tratamento deverá ser iniciado enquanto se realizam investigações adicionais.

Opções de terapia com vitamina B12

As opções disponíveis incluem a cianocobalamina por via parenteral (intramuscular ou subcutânea), oral, sublingual ou intranasal. A cianocobalamina parenteral é, de longe, o tratamento mais confiável e mais familiar para a deficiência de vitamina B12, especialmente em pacientes com anemia grave e/ou doença neurológica (degeneração combinada subaguda da medula espinhal, demência ou comprometimento cognitivo).^[19] Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

A cianocobalamina em altas doses pode ser absorvida adequadamente, mesmo em pacientes com anemia perniciosa ou ressecção significativa do íleo terminal.^{[54] [55]} Os resultados apresentados por uma revisão Cochrane sugerem que a cianocobalamina oral é tão eficaz quanto ou até mais eficaz que a cianocobalamina intramuscular em pacientes com deficiência de vitamina B12.^[56] A absorção pode ser maximizada pela administração com o estômago vazio.

A cianocobalamina sublingual e intranasal se mostrou eficaz na deficiência de vitamina B12; no entanto, estas vias geralmente não são usadas no tratamento da deficiência de vitamina B12 devido a evidências e conhecimentos limitados sobre a dosagem ideal.^{[57] [58] [59]}

Sintomática

Sintomas graves

- Os pacientes que apresentam sintomas hematológicos graves (pancitopenia e anemia sintomática acentuada) ou sintomas neurológicos graves (degeneração combinada subaguda da medula espinhal, demência ou comprometimento cognitivo) da deficiência de vitamina B12 necessitam de tratamento agudo e urgente.^[60]
- Pacientes com anemia sintomática e pancitopenia precisam de internação hospitalar e encaminhamento a um especialista em hematologia e, raramente, podem precisar de transfusão de eritrócitos. Se houver sinais de insuficiência cardíaca congestiva, concentrados de eritrócitos devem ser administrados juntamente com uma terapia de diuréticos em baixas doses. Um esquema agudo de 1000 microgramas de cianocobalamina por via parenteral é administrado diariamente durante 1 ou 2 semanas e, depois, uma vez por semana por até 1 mês, até que se observe uma reticulocitose significativa.^[61] A suplementação com ácido fólico pode auxiliar a reverter as anormalidades hematológicas.

- Pacientes com sintomas neurológicos graves podem necessitar de encaminhamentos e avaliações neurológicas e psicogerítricas, quando estiverem começando o esquema de tratamento parenteral agudo. Em alguns casos, os sintomas neurológicos podem ser irreversíveis, apesar da normalização dos níveis séricos de vitamina B12.
- O tratamento de manutenção contínuo é feito com cianocobalamina oral uma vez ao dia ou com cianocobalamina parenteral uma vez ao mês.

Sintomas leves a moderados

- O tratamento agudo e de manutenção de pacientes com sintomas leves a moderados de deficiência de vitamina B12 (por exemplo, anemia leve, disestesia/parestesia, polineuropatia, depressão) é feito com cianocobalamina oral, uma vez por dia, ou cianocobalamina parenteral uma vez por mês, de acordo com a preferência do médico.
- Pacientes tratados com cianocobalamina oral devem apresentar resposta dentro de 8 semanas. Se a vitamina B12 sérica não aumentar de maneira significativa após esse período, os médicos deverão trocar para cianocobalamina parenteral (se já não tiver sido usada) ou considerar outras causas.

Deficiência assintomática ou limítrofe em pacientes de alto risco

Pacientes de alto risco (por exemplo, idosos e aqueles com dietas restritivas ou doenças gastrointestinais crônicas) devem ser monitorados quanto à deficiência de vitamina B12 e, mesmo se forem assintomáticos, devem ser considerados quanto à possibilidade de tratamento com cianocobalamina oral ou parenteral. Isso se deve ao fato de as complicações hematológicas e neurológicas da deficiência de vitamina B12 poderem ser irreversíveis depois de se desenvolverem. No Reino Unido, diretrizes recomendam considerar um teste empírico de tratamento com cianocobalamina em baixas doses por 1 mês em pacientes com níveis séricos de cobalamina de deficiência limítrofe (subclínico) em duas ocasiões.[1]

Pacientes idosos (>65 anos de idade) devem receber aconselhamento alimentar sobre a importância de ingerir alimentos de origem animal, como carne, peixes, ovos e leite, e de tomar suplementos polivitamínicos. Aqueles que têm uma dieta restritiva, como veganos e vegetarianos, devem ser informados de que o monitoramento e os suplementos podem ser necessários para o resto da vida. Os lactentes de mães veganas necessitam de suplementação desde o nascimento.

Pacientes com doenças gastrointestinais crônicas que podem causar má absorção ou absorção inadequada (por exemplo, anemia perniciosa, doença de Crohn, doença celíaca) e aqueles que se submeteram a cirurgia gástrica ou ileostomia terminal devem ser tratados com cianocobalamina parenteral.[62]

Pacientes submetidos a cirurgia bariátrica podem não conseguir manter adequadamente os níveis séricos de vitamina B12 com polivitamínicos; portanto, a cianocobalamina deve ser administrada por via oral, parenteral ou intranasal.[49] [63] Um suplemento polivitamínico oral otimizado para cirurgia bariátrica tem demonstrado possível benefício na redução das deficiências de vitaminas após uma cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux, mas as evidências são limitadas.[64]

Monitoramento da resposta ao tratamento

A rápida reticulocitose na medula óssea ocorre como uma resposta ao tratamento em pacientes com uma anemia grave decorrente da deficiência de vitamina B12, e ela pode ser medida em 1 a 2

semanas. Outros marcadores da deficiência, inclusive o ácido metilmalônico, a homocisteína e o volume corpuscular médio, devem se normalizar em 8 semanas com o tratamento adequado. Os níveis séricos de vitamina B12 (cobalamina sérica) devem retornar ao normal antes do início da terapia de manutenção.

A maioria dos pacientes identificados com deficiência de vitamina B12 requer tratamento de manutenção contínuo com cianocobalamina oral uma vez ao dia ou cianocobalamina parenteral uma vez ao mês. Geralmente, a cianocobalamina oral é bem tolerada para manutenção. A cianocobalamina parenteral é muitas vezes reservada a quem não pode tomar comprimidos diariamente ou apresentam insucesso documentado com a terapia oral. Alguns médicos podem tentar diminuir a dose efetiva de cianocobalamina oral de manutenção. É possível que o monitoramento periódico após a reposição consiga identificar pacientes que possam manter o nível sérico com doses orais <1000 microgramas/dia.[65] Embora a absorção da cianocobalamina ocorra em posologias <1000 microgramas/dia, pode haver absorção variável e uma resposta clínica e laboratorial menor que a máxima.[66] [67] [68]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
pacientes sintomáticos		
■ sintomas graves	1a	cianocobalamina parenteral ou hidroxocobalamina parenteral
	mais	encaminhamento a um neurologista e/ou hematologista
	adjunto	transusão de sangue ± diuréticos
	adjunto	ácido fólico oral
■ sintomas leves a moderados	mais	cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida
	1a	cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral
	mais	cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida
deficiência assintomática ou limítrofe		
■ pacientes com >65 anos de idade com uma dieta pobre	1a	suplementação alimentar + polivitamínicos
	2a	cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida

Agudo		(resumo)	
■	dieta vegana ou vegetariana	1a	suplementação alimentar + polivitamínicos
		2a	cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida
■	com doença gastrointestinal crônica	1a	cianocobalamina parenteral ou hidroxocobalamina parenteral
■	após cirurgia bariátrica	1a	cianocobalamina oral, parenteral ou intranasal ou hidroxocobalamina parenteral

Opções de tratamento

Agudo

pacientes sintomáticos

■ sintomas graves

1a cianocobalamina parenteral ou hidroxocobalamina parenteral

Opções primárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao dia por 1-2 semanas, seguidos por 1000 microgramas uma vez por semana por 1 mês

OU

» **hidroxocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular três vezes por semana por 2 semanas, seguidos por 1000 microgramas uma vez a cada 3 meses

» Pacientes que apresentam sintomas hematológicos graves (pancitopenia e anemia sintomática acentuada) ou sintomas neurológicos graves (degeneração combinada subaguda da medula espinhal, demência ou comprometimento cognitivo) por deficiência de vitamina B12 necessitam de internação hospitalar e tratamento agudo e urgente.

» Um esquema agudo de cianocobalamina por via parenteral é administrado diariamente durante 1 ou 2 semanas e, depois, uma vez por semana por até 1 mês, até que se observe uma reticulocitose significativa na medula.

» A rápida reticulocitose na medula óssea pode ser medida em 1 a 2 semanas como uma resposta ao tratamento. Outros marcadores da deficiência, inclusive o ácido metilmalônico, a homocisteína e o volume corpuscular médio, devem se normalizar em 8 semanas com o tratamento adequado.

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

mais encaminhamento a um neurologista e/ou hematologista

» O encaminhamento a um neurologista pode ser indicado.

Agudo

» Em alguns casos, os sintomas neurológicos podem ser irreversíveis, apesar de os níveis séricos de vitamina B12 terem retornado ao normal.

» Os pacientes com anemia sintomática e pancitopenia necessitam de encaminhamento a um hematologista.

adjunto **transfusão de sangue ± diuréticos**

Opções primárias

» **bumetanida**: 0.5 a 2 mg por via oral/intravenosa uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

» Pacientes com anemia sintomática e pancitopenia precisam de internação hospitalar e encaminhamento a um especialista em hematologia e, raramente, podem precisar de transfusão de eritrócitos.

» Se houver sinais de insuficiência cardíaca congestiva, é aconselhável o monitoramento cardíaco e concentrados de eritrócitos devem ser administrados juntamente com terapia com diuréticos em baixas doses.

adjunto **ácido fólico oral**

Opções primárias

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» A suplementação com folato pode auxiliar a reverter as anormalidades hematológicas.

mais **cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida**

Opções primárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês

OU

» **hidroxocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

Agudo

» A maioria dos pacientes identificados com deficiência de vitamina B12 requer tratamento de manutenção contínuo com cianocobalamina oral uma vez ao dia ou cianocobalamina parenteral uma vez ao mês.

» Geralmente, a cianocobalamina oral é bem tolerada para manutenção. A cianocobalamina parenteral é muitas vezes reservada a quem não pode tomar comprimidos diariamente ou apresentam insucesso documentado com a terapia oral.

» Alguns médicos podem tentar diminuir a dose efetiva de cianocobalamina oral de manutenção. É possível que o monitoramento periódico após a reposição consiga identificar pacientes que possam manter o nível sérico com doses orais <1000 microgramas/dia.[65]

» Embora a absorção da cianocobalamina ocorra em posologias <1000 microgramas/dia, pode haver absorção variável e uma resposta clínica e laboratorial menor que a máxima.[66] [67] [68]

» A absorção pode ser maximizada pela administração com o estômago vazio.

» Deve-se perceber resposta com o uso de cianocobalamina oral diária dentro de 8 semanas. Se a vitamina B12 sérica não aumentar de maneira significativa após esse período, os médicos deverão trocar para cianocobalamina parenteral ou considerar outras causas.

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

■ **sintomas leves a moderados**

1a

cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral

Opções primárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via oral uma vez ao dia; 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês

OU

» **hidroxocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

Agudo

» O tratamento de pacientes com sintomas leves a moderados de deficiência de vitamina B12 (por exemplo, anemia leve, disestesia/parestesia, polineuropatia, depressão) é feito com cianocobalamina oral, uma vez por dia, ou cianocobalamina parenteral, uma vez por mês, de acordo com a preferência do médico.

» Em pacientes tratados com cianocobalamina oral, deve-se perceber resposta dentro de 8 semanas. Se a vitamina B12 sérica não aumentar de maneira significativa após esse período, os médicos deverão trocar para cianocobalamina parenteral (se já não tiver sido usada) ou considerar outras causas.

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

mais

cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida

Opções primárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês

OU

» **hidroxocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

» A maioria dos pacientes identificados com deficiência de vitamina B12 requer tratamento de manutenção contínuo com cianocobalamina oral uma vez ao dia ou cianocobalamina parenteral uma vez ao mês.

» Geralmente, a cianocobalamina oral é bem tolerada para manutenção. A cianocobalamina parenteral é muitas vezes reservada a quem não pode tomar comprimidos diariamente ou apresentam insucesso documentado com a terapia oral.

» Alguns médicos podem tentar diminuir a dose efetiva de cianocobalamina oral de manutenção. É possível que o monitoramento periódico após

Agudo

a reposição consiga identificar pacientes que possam manter o nível sérico com doses orais <1000 microgramas/dia.[65]

» Embora a absorção da cianocobalamina ocorra em posologias <1000 microgramas/dia, pode haver absorção variável e uma resposta clínica e laboratorial menor que a máxima.[66] [67] [68]

» A absorção pode ser maximizada pela administração com o estômago vazio.

» Deve-se perceber resposta com o uso de cianocobalamina oral diária dentro de 8 semanas. Se a vitamina B12 sérica não aumentar de maneira significativa após esse período, os médicos deverão trocar para cianocobalamina parenteral ou considerar outras causas.

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

deficiência assintomática ou limítrofe

- **pacientes com >65 anos de idade com uma dieta pobre**

1a **suplementação alimentar + polivitamínicos**

» Cerca de 12% a 15% das pessoas com idade >65 anos apresentam evidências bioquímicas de deficiência de vitamina B12.[4] [7] [11]

» A baixa concentração sérica de vitamina B12 (<148 picomoles/L; <200 picogramas/mL) pode não estar associada a sintomas, mas o aconselhamento alimentar sobre a importância de ingerir alimentos de origem animal como carne, peixe, ovos e leite, e de tomar suplementos polivitamínicos são recomendados como o tratamento de primeira linha nesse grupo. A dieta e os polivitamínicos devem satisfazer a ingestão diária recomendada de 2.4 microgramas/dia.[42]

2a **cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida**

Opções primárias

» **cianocobalamina:** 1000 microgramas por via oral uma vez ao dia

Agudo

No Reino Unido, diretrizes recomendam considerar um teste empírico de tratamento com cianocobalamina em baixas doses (50 microgramas/dia) por 1 mês em pacientes com níveis séricos de cobalamina de deficiência limítrofe (subclínico) em duas ocasiões. 24942828 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>

Opções secundárias

» **cianocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês

OU

» **hidroxocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

» Se a dieta e os suplementos polivitamínicos não ajudarem, ou se a dieta não puder ser melhorada, aconselha-se o tratamento com a cianocobalamina.

» A maioria dos pacientes identificados com deficiência de vitamina B12 requer tratamento de manutenção contínuo com cianocobalamina oral uma vez ao dia ou cianocobalamina parenteral uma vez ao mês.

» Geralmente, a cianocobalamina oral é bem tolerada para manutenção. A cianocobalamina parenteral é muitas vezes reservada a quem não pode tomar comprimidos diariamente ou apresenta insucesso documentado com a terapia oral em altas doses.

» Alguns médicos podem tentar diminuir a dose efetiva de cianocobalamina oral de manutenção. É possível que o monitoramento periódico após a reposição consiga identificar pacientes que possam manter o nível sérico com doses orais <1000 microgramas/dia.[65]

» Embora a absorção da cianocobalamina ocorra em posologias <1000 microgramas/dia, pode haver absorção variável e uma resposta clínica e laboratorial menor que a máxima.[66] [67] [68]

Agudo

■ dieta vegana ou vegetariana

1a

- » A absorção pode ser maximizada pela administração com o estômago vazio.
- » Deve-se perceber resposta com o uso de cianocobalamina oral diária dentro de 8 semanas. Se a vitamina B12 sérica não aumentar de maneira significativa após esse período, os médicos deverão trocar para cianocobalamina parenteral ou considerar outras causas.
- » Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

suplementação alimentar + polivitamínicos

- » Os pacientes devem ser orientados a suplementar a dieta com alimentos fortificados com vitamina B12 ou ingerir suplementos polivitamínicos a fim de satisfazer a ingestão diária recomendada de 2.4 microgramas/dia.^[42]

2a

cianocobalamina oral ou parenteral ou hidroxocobalamina parenteral por toda a vida

Opções primárias

- » **cianocobalamina:** 1000 microgramas por via oral uma vez ao dia
No Reino Unido, diretrizes recomendam considerar um teste empírico de tratamento com cianocobalamina em baixas doses (50 microgramas/dia) por 1 mês em pacientes com níveis séricos de deficiência subclínica de cobalamina em duas ocasiões. 24942828 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>

Opções secundárias

- » **cianocobalamina:** 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês

OU

- » **hidroxocobalamina:** 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

Agudo

» Recomenda-se tratamento de manutenção contínuo com cianocobalamina oral uma vez ao dia ou com cianocobalamina parenteral uma vez ao mês.

» Geralmente, a cianocobalamina oral é bem tolerada para manutenção. A cianocobalamina parenteral é muitas vezes reservada a quem não pode tomar comprimidos diariamente ou apresentam insucesso documentado com a terapia oral.

» Alguns médicos podem tentar diminuir a dose efetiva de cianocobalamina oral de manutenção. É possível que o monitoramento periódico após a reposição consiga identificar pacientes que possam manter o nível sérico com doses orais <1000 microgramas/dia.[65]

» Embora a absorção da cianocobalamina ocorra em posologias <1000 microgramas/dia, pode haver absorção variável e uma resposta clínica e laboratorial menor que a máxima.[66] [67] [68]

» A absorção pode ser maximizada pela administração com o estômago vazio.

» Deve-se perceber resposta com o uso de cianocobalamina oral diária dentro de 8 semanas. Se a vitamina B12 sérica não aumentar de maneira significativa após esse período, os médicos deverão trocar para cianocobalamina parenteral ou considerar outras causas.

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

■ com doença gastrointestinal crônica

1a

cianocobalamina parenteral ou hidroxocobalamina parenteral

Opções primárias

» **cianocobalamina:** 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês

OU

» **hidroxocobalamina:** 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

» Pacientes com doenças gastrointestinais crônicas que podem causar má absorção ou

Agudo

■ após cirurgia bariátrica

1a

absorção inadequada (por exemplo, anemia perniciosa, doença de Crohn, doença celíaca) e aqueles que se submeteram a cirurgia gástrica ou ileostomia terminal devem ser tratados com cianocobalamina parenteral.[62]

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

cianocobalamina oral, parenteral ou intranasal ou hidroxocobalamina parenteral

Opções primárias

» **cianocobalamina**: 350-1000 microgramas por via oral uma vez ao dia; ou 1000 microgramas por via intramuscular/subcutânea uma vez ao mês; ou 3000 microgramas por via intramuscular/subcutânea a cada 6 meses; ou 500 microgramas por via intranasal uma vez por semana

No Reino Unido, diretrizes recomendam considerar um teste empírico de tratamento com cianocobalamina em baixas doses (50 microgramas/dia) por 1 mês em pacientes com níveis séricos de deficiência subclínica de cobalamina em duas ocasiões. 24942828 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>

OU

» **hidroxocobalamina**: 1000 microgramas por via intramuscular uma vez a cada 3 meses

» Os polivitamínicos podem não ser adequados para manter os níveis séricos de vitamina B12 em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica; portanto, a cianocobalamina deve ser administrada por via oral, parenteral ou intranasal.[49] [63] Um suplemento polivitamínico oral otimizado para cirurgia bariátrica tem demonstrado possível benefício na redução das deficiências de vitaminas após uma cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux, mas as evidências são limitadas.[64]

Agudo

» Na Europa, a hidroxocobalamina é mais comumente usada que a cianocobalamina. A hidroxocobalamina é retida por mais tempo no corpo que a cianocobalamina, mas a superioridade em relação à cianocobalamina não foi estabelecida em ensaios clínicos.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com deficiência de vitamina B12 devem ter um acompanhamento rigoroso para confirmar o diagnóstico e para determinar a resposta ao tratamento. Em pacientes com sintomas mínimos e sem anemia que cause um comprometimento hemodinâmico, isso geralmente pode ser feito 2 a 3 meses depois do início do tratamento. Deve ser realizado o acompanhamento por meio da medição dos níveis de vitamina B12 sérica, de ácido metilmalônico ou de homocisteína para determinar a resposta ao tratamento. A resposta incompleta deve alertar o médico para buscar outras causas de anemia macrocítica e/ou doença neurológica.

Instruções ao paciente

O médico deve garantir que o paciente seja acompanhado conforme indicado clinicamente, pois alguns pacientes podem não ter resolução completa dos sintomas neurológicos, apesar do tratamento adequado. Deve ser explicado que o tratamento pode apenas prevenir complicações neuropsiquiátricas futuras. Os pacientes devem ser informados sobre a importância de ingerir alimentos de origem animal, como peixes, carne, ovos e leite, ou de tomar suplementos polivitamínicos.[42]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
deficits neurológicos	longo prazo	alta
Os pacientes tratados de maneira inadequada para a deficiência de vitamina B12 podem sofrer dano neurológico progressivo.		
deficits hematológicos	longo prazo	alta
Os pacientes tratados de forma inadequada para a deficiência de vitamina B12 podem ter anemia, leucopenia e trombocitopenia progressivas.		
câncer gástrico	longo prazo	baixa
O câncer gástrico é uma complicação em longo prazo da anemia perniciosa não tratada (com anticorpos contra o fator intrínseco). Observou-se um risco extra 2 a 3 vezes maior de câncer gástrico em pacientes com anemia perniciosa.[53]		
baixo peso ao nascer e parto prematuro (deficiência de vitamina B12 durante a gravidez)	variável	baixa
Uma revisão sistemática constatou que a deficiência de vitamina B12 é comum durante a gestação e que os níveis de vitamina B12 diminuem do primeiro ao terceiro trimestre.[13]		
A deficiência de vitamina B12 na gravidez pode estar associada a maior risco de baixo peso ao nascer e parto prematuro.[41] [UK Medicines Information: how should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed?]		

Prognóstico

A deficiência de vitamina B12 pode causar uma doença neurológica devastadora e graves distúrbios hematológicos. O diagnóstico precoce e o tratamento imediato podem conter a progressão e reverter a doença neurológica.[19] Infelizmente, muitos casos são irreversíveis e a doença clínica pode não responder à terapia adequada.[69] O diagnóstico precoce no estágio próximo ao assintomático pode ser fundamental na prevenção de danos neurológicos permanentes.

Anemia megaloblástica

O tratamento imediato em pacientes com anemia megaloblástica decorrente de deficiência de vitamina B12 pode reverter completamente o processo. A rápida reticulocitose ocorre dentro de 1 a 2 semanas após o início do tratamento.

Degeneração combinada subaguda da medula espinhal

O tratamento com vitamina B12 geralmente apresenta uma melhora clínica e na ressonância nuclear magnética da degeneração combinada subaguda da medula espinhal, podendo interromper a progressão da doença. No entanto, apenas alguns apresentarão uma resolução completa com a terapia de reposição de vitamina B12.[69]

Outras doenças neurológicas

O tratamento com vitamina B12 pode melhorar a demência, neuropatia periférica, depressão e outros sinais e sintomas neuropsiquiátricos e conter a progressão e reverter a doença neurológica se administrado precocemente, mas o tratamento geralmente não remite completamente o processo.[70] [71] Uma revisão sistemática encontrou evidências insuficientes para tirar conclusões sobre os efeitos da vitamina B e da suplementação com ácidos graxos no declínio cognitivo ou demência.[72]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2014

América do Norte

Cobalamin (vitamin B12) deficiency: investigation and management

Publicado por: Guidelines and Protocols Advisory Committee, British Columbia

Última publicação em:
2013

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders

Publicado por: British Society for Haematology

Última publicação em:
2014

América do Norte

Dietary supplement fact sheet: vitamin B12

Publicado por: Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health

Última publicação em:
2018

Dietary guidelines for Americans 2015-2020

Publicado por: US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture

Última publicação em:
2015

Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery

Última publicação em:
2013

Cobalamin (vitamin B12) deficiency: investigation and management

Publicado por: Guidelines and Protocols Advisory Committee, British Columbia

Última publicação em:
2013

América do Norte

Wheat and maize flour fortification: practical recommendations for national application

Publicado por: World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations; United Nations Children's Fund; Global Alliance for Improved Nutrition; Micronutrient Initiative; Flour Fortification Initiative

Última publicação em:
2008

Recursos online

1. [UK Medicines Information: how should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed?](#)
(*external link*)
-

Artigos principais

- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. [Texto completo](#)
- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1289-98. [Texto completo](#)
- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. J Am Geriatr Soc. 1992 Dec;40(12):1197-204.
- Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9. [Texto completo](#)
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):149-60.
- Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 15;(3):CD004655. [Texto completo](#)
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood. 2008 Sep 15;112(6):2214-21. [Texto completo](#)

Referências

1. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. [Texto completo](#)
2. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1289-98. [Texto completo](#)
3. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, et al. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. Am J Clin Nutr. 2000 Feb;71(2):514-22. [Texto completo](#)
4. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. J Am Geriatr Soc. 1992 Dec;40(12):1197-204.
5. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing. 2004 Jan;33(1):34-41. [Texto completo](#)
6. Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9. [Texto completo](#)

7. Pfisterer KJ, Sharratt MT, Heckman GG, et al. Vitamin B12 status in older adults living in Ontario long-term care homes: prevalence and incidence of deficiency with supplementation as a protective factor. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Feb;41(2):219-22.
8. Björkegren K, Svärdsudd K. Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B12 and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes - a population-based study. *J Intern Med*. 2001 May;249(5):423-32. [Texto completo](#)
9. Yajnik CS, Deshpande SS, Lubree HG, et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians. *J Assoc Physicians India*. 2006 Oct;54:775-82.
10. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004)/a cross-sectional population based study. *BMC Public Health*. 2006 Feb 13;6:29. [Texto completo](#)
11. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):177-83. [Texto completo](#)
12. Weng TC, Chang CH, Dong YH, et al. Anaemia and related nutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Jul 16;5(7):e006964. [Texto completo](#)
13. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala NB, et al. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016 May;103(5):1232-51. [Texto completo](#)
14. Marino MC, de Olivera CA, Rocha AM, et al. Longterm effect of *Helicobacter pylori* eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007 Apr;56(4):469-74. [Texto completo](#)
15. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori* - is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1349-53.
16. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, et al. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: implications for vitamin B12, folic acid and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1050-6.
17. Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, et al. The effect of anticonvulsant drugs on vitamin B12 metabolism. *Int J Lab Hematol*. 2008 Feb;30(1):26-35.
18. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):352-9. [Texto completo](#)
19. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):149-60.
20. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 Jun 30;318(26):1720-8.
21. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-77.

22. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010;26:1031-1037.
23. Sumner AE, Chin MM, Abrahm JL, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med*. 1996 Mar 1;124(5):469-76.
24. Vargas-Ruiz AG, Hernandez-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008 Mar;18(3):288-93.
25. Thompson WG, Wrathell E. The relation between ileal resection and vitamin B12 absorption. *Can J Surg*. 1977 Sep;20(5):461-4.
26. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*. 2006 Nov-Dec;22(11-12):1210-3.
27. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):131-6. [Texto completo](#)
28. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, et al. Vitamin B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971 Jun 19;2(5763):685-7. [Texto completo](#)
29. Andres E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2251-2.
30. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 9;166(18):1975-9. [Texto completo](#)
31. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Sep;97(3):359-67.
32. Chapman LE, Darling AL, Brown JE, et al. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-27.
33. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. [Texto completo](#)
34. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181. [Texto completo](#)
35. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin N B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004 Apr;57(4):422-8.
36. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):211-5.

37. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2015 Apr;45(4):409-16.
38. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2435-42. [Texto completo](#)
39. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, et al. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: implications for vitamin B12, folic acid, and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(9):1050-6.
40. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med.* 2009 Sep-Oct;22(5):528-34. [Texto completo](#)
41. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF, et al. Associations of maternal vitamin B12 concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Am J Epidemiol.* 2017 Feb 1;185(3):212-23. [Texto completo](#)
42. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: vitamin B12. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
43. Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun;89(6):1981S-96S. [Texto completo](#)
44. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem.* 2006 Feb;52(2):278-85. [Texto completo](#)
45. Obeid R, Herrmann W. Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1746-50.
46. Valente E, Scott JM, Ueland PM, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin b12 status in the elderly. *Clin Chem.* 2011 Jun;57(6):856-63. [Texto completo](#)
47. Slingerland DW, Cardarelli JA, Burrows BA, et al. The utility of serum gastrin levels in assessing the significance of low serum vitamin B12 levels. *Arch Intern Med.* 1984 Jun;144(6):1167-8.
48. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition.* 2010;26:1031-1037.
49. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update. *Endocr Pract.* 2013 Mar-Apr;19(2):337-72. [Texto completo](#)

50. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994 Mar;96(3):239-46.
51. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
52. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):156-61. [Texto completo](#)
53. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. *Cancer.* 1993 Feb 1;71(3):745-50.
54. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998 Aug 15;92(4):1191-8. [Texto completo](#)
55. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand.* 1968 Oct;184(4):247-58.
56. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;(3):CD004655. [Texto completo](#)
57. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Dec;56(6):635-8. [Texto completo](#)
58. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, et al. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology.* 1997 Aug;113(2):430-3.
59. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S, et al. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. *N Z Med J.* 2016 Jun 10;129(1436):67-75.
60. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood.* 2008 Sep 15;112(6):2214-21. [Texto completo](#)
61. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract.* 2006 Jun;23(3):279-85. [Texto completo](#)
62. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011 May;60(5):571-607.
63. Mahawar KK, Reid A, Graham Y, et al. Oral vitamin B12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Surg.* 2018 Jan 9 [Epub ahead of print].

64. Homan J, Schijns W, Aarts EO, et al. An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Mar-Apr;12(3):659-67.
65. Andrès E, Dali-Youcef N, Vogel T, et al. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment: an update. *Int J Lab Hematol*. 2009 Feb;31(1):1-8. [Texto completo](#)
66. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Nov;50(11):1789-95.
67. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1167-72. [Texto completo](#)
68. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Feb;11(2):249-56.
69. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, et al. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Intern Med*. 2006 Oct;21(10):1063-8. [Texto completo](#)
70. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, et al. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1061-7.
71. Healton EB, Savage DG, Brust JC, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Jul;70(4):229-45.
72. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):205-24.
73. Seal EC, Metz J, Flicker L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):146-51.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jun 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Robert C. Oh, MD, MPH, CAQSM

Director

Faculty Development Fellowship, Madigan Army Medical Center, Tacoma, WA

DIVULGAÇÕES: RCO declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Rebecca Connor, MD

Chief Fellow

Section of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC

DIVULGAÇÕES: RC declares that she has no competing interests.