

VITAMINA B₁₂ (COBALAMINA): ASPECTOS CLÍNICOS DE SUA DEFICIÊNCIA

Vitamin B₁₂ (Cobalamine): Clinical Aspects of its Disability

MICHELE GOMES DA SILVA¹, XISTO SENA PASSOS², YARA LÚCIA MARQUES MAIA³

1. Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Paulista, Campus Goiânia Flamboyant.; 2. Docente dos cursos de Biomedicina, Nutrição e Enfermagem da Universidade Paulista, Campus Goiânia Flamboyant.; 3. Docente dos Cursos de Farmácia e Nutrição da Universidade Paulista e Docente do curso de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá Goiás.

* ³Yara Lúcia Marques Maia: Rua C-241 Qd 542 Lt 13 Jardim América, Goiânia-GO, CEP 74.290-160. yaramaia.science@gmail.com

Recebido em 04/10/2019. Aceito para publicação em 10/10/2019

RESUMO

Introdução: A deficiência de vitamina B₁₂ (cobalamina) ocorre por diferentes fatores: déficit nutricional, erros inatos ou adquiridos nas vias de absorção e defeitos no transporte ou nas vias metabólicas. A maior prevalência é a má absorção. **Objetivo:** Descrever as diferentes causas de deficiência de vitamina B₁₂ e prejuízos causados ao organismo de humanos, apresentando as principais formas de tratamento. **Métodos:** Revisão da literatura sobre aspectos clínicos da deficiência de vitamina B₁₂. Foram usadas vinte e cinco referências em inglês e português, publicadas de 2009 a 2019, compostas por estudos coorte e ensaios clínicos, estudos de casos clínicos randomizados e caso controle. **Resultados:** No senso comum, vegetarianos são o público de risco para deficiência de vitamina B₁₂, porém, estudos apontam alta prevalência para esta deficiência em idosos. A maioria dos casos é representada por deficiência subclínica. Atualmente 30% a 50% estão associados à má absorção da cobalamina ligada ao alimento. Digno de nota é que o uso crônico de metformina também é um fator de risco para a deficiência, bem como de inibidores da bomba de prótons e anti-H₂. O tratamento é realizado por via intramuscular, mas há evidências que a reposição oral também é eficaz. **Considerações Finais:** Devido à deficiência de cobalamina ser confundida com outras patologias, é recomendado realização periódica de exames laboratoriais em idosos e pacientes com fatores de risco, mesmo na ausência de sintomas, enquanto para os outros indivíduos, eles devem ser realizados nos exames de rotina, pois o maior índice de hipovitaminose é subclínico.

PALAVRAS-CHAVE: vitamina B₁₂; deficiência de vitamina B₁₂; cianocobalamina.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency occurs due to different factors: nutritional deficiency, innate or acquired errors in absorption pathways and defects in transport or metabolic pathways. The highest prevalence is malabsorption. **Objective:** To describe the different causes of vitamin B₁₂ deficiency and its consequences to the human body, as well as highlighting the main forms of treatment. **Methods:** Literature review on the clinical aspects of vitamin B₁₂ deficiency. Twenty-five references in English and Portuguese, published from 2009 to 2019, consisting of cohort studies and clinical trials, randomized clinical case studies and case control were used. **Results:** It is common knowledge that vegetarians are at risk for vitamin B₁₂ deficiency, but studies indicate a high prevalence for this deficiency among older adults. Most cases are that of subclinical deficiency. Currently 30% to 50% is associated with malabsorption of food-related cobalamin. Interestingly, chronic use of metformin is also a risk factor for deficiency, as well as proton pump inhibitors and anti-H₂. Treatment is performed intramuscularly, but there is evidence that oral replacement is also effective. **Final Considerations:** Cobalamin deficiency may be confused with other pathologies, therefore, periodic laboratory testing is recommended to monitor older adults and patients with risk factors, even in the absence of symptoms. This is due to the high rates of subclinical hypovitaminosis.

KEYWORDS: vitamin B₁₂; vitamin B₁₂ deficiency; cyanocobalamin.

1. INTRODUÇÃO

Cobalamina, também conhecida por vitamina B₁₂, é o termo utilizado para caracterizar o grupo dos compostos corrinóides, que são substâncias que possuem cobalto em sua estrutura. Ela é composta por uma molécula de ribose, um fosfato e uma base nitrogenada (5,6-dimetil benzimidazol) ligados ao anel corrina (FINGLAS, 1998). A síntese da cobalamina é

realizada exclusivamente por microrganismos, e por esta razão ela é encontrada apenas em alimentos fermentados por bactérias ou contaminados por elas, ou em tecidos de animais que a acumularam após sua aquisição através da microbiota intestinal, por meio da dieta ingerida, desde que esta dieta tenha um aporte adequado de cobalto. Em ruminantes a produção é maior se o suprimento de cobalto for suficiente para a síntese microbiana ruminal. Em razão disso, os ruminantes contêm níveis superiores de cobalamina em seus tecidos do que as espécies não ruminantes. Os alimentos de origem animal são considerados boas fontes de vitamina B₁₂, já os de origem vegetal possuem quantidades inexpressivas (COMBS-JÚNIOR, 2012). A recomendação de ingestão diária de vitamina B₁₂ é de 2,4 µg por dia para adultos e idosos (MAHAN; RAYMOND, 2018). Em idosos, por questões fisiológicas, é indicado que a maior parte dessa quantidade seja obtida através de alimentos enriquecidos com B₁₂ ou suplementos que contenham B₁₂, devido à incapacidade do organismo desassociar a cobalamina do alimento ou de sua proteína transportadora (FINGLAS, 1998). Caso a ingestão de alimentos de origem animal seja escassa ou restrita, é necessário a utilização de suplementos ou alimentos enriquecidos com cobalamina (COMBS-JÚNIOR, 2012).

A vitamina B₁₂ é um micronutriente essencial à saúde humana, por ser primordial às células do organismo, por participar em diversas atividades enzimáticas (WONG *et al.*, 2015). Em humanos ela desenvolve duas funções cruciais: quando está na forma de metilcobalamina, atua como coenzima na metilação da homocisteína para metionina no citoplasma da célula. Este passo metabólico é importante para a síntese de DNA. Na forma de 5-desoxiadenosil cobalamina, atua como coenzima na conversão da L-metilmalonil Coenzima A para succinil coenzima A na mitocôndria (MOLL; DAVIS, 2017). Desta forma, a deficiência de cobalamina pode acometer simultaneamente diversas vias metabólicas, causando uma variedade de sinais e sintomas (WONG *et al.*, 2015).

Este estudo teve como objetivo descrever as diferentes causas de deficiência de vitamina B₁₂ e seus possíveis prejuízos ao organismo de humanos, apresentando formas de tratamento.

2. MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura sobre a deficiência de vitamina B₁₂ e seus aspectos clínicos. Para iniciar a busca das referências na língua inglesa e portuguesa, foram acessadas as bases de dados PubMed e Google Acadêmico. Após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram identificados os descritores: vitamina B₁₂, deficiência de vitamina B₁₂ e cianocobalamina. Os critérios de inclusão foram estudos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2009 a 2019, estudos de

coorte e ensaios clínicos, estudos de casos clínicos randomizados, caso controle, com indivíduos com hipovitaminose de cobalamina por diferentes etiologias, para averiguação dos aspectos clínicos e tratamentos. Foram excluídos estudos de revisão bibliográfica, monografias, trabalhos de conclusão de curso, trabalhos sobre hipovitaminose não relacionados a vitamina B₁₂.

Nas bases de dados da PubMed foi feita uma busca manual e foram selecionadas dezoito referências, que foram impressas (algumas com disponibilidade do título, ano e local de publicação, outras também com o resumo). No Google Acadêmico foram encontradas sete referências.

As vinte e cinco (100%) referências obtidas que constituíram esta amostra, foram catalogadas e analisadas. Algumas dificuldades encontradas para a coleta de dados foram a não disponibilidade de artigos de estudos coorte e ensaios clínicos, estudos de casos clínicos randomizados, caso controle, com indivíduos com hipovitaminose de cobalamina no período definido de 2009 a 2019. Devido a esta dificuldade foram usados artigos de estudos fora do período estabelecido.

3. RESULTADOS

A absorção da cobalamina no sistema digestivo é um processo complexo que necessita de um trato gastrointestinal íleso. A cobalamina proveniente da dieta encontra-se ligada a proteínas presentes nos alimentos. No estômago ela é liberada através da ação do ácido gástrico e da pepsina e liga-se à haptocorrina (uma proteína transportadora) secretada pelas glândulas salivares e mucosa gástrica. É então, nesta forma, que é transportada para o duodeno, onde a haptocorrina é digerida pelas proteases pancreáticas, liberando a cobalamina, que então se liga ao fator intrínseco formando um complexo (ČABARKAPA *et al.*, 2007). O fator intrínseco (proveniente de secreção das células parietais do estômago) tem como função proteger a cobalamina e transportá-la até seu receptor cubilina, localizado na borda em escova na porção distal da mucosa ileal. A absorção deste complexo pelo receptor cubilina é dependente de cálcio (GREEN; MILLER, 2007). Dentro do enterócito, os lisossomos degradam o complexo liberando a cobalamina (COMBS-JÚNIOR, 2012). Cerca de 3 a 4 horas após ela entra na circulação (FINGLAS, 1998). No plasma a cobalamina é transportada ligada a proteínas transportadoras: 70 a 80% estão ligadas à haptocorrina e 10 a 30% estão ligadas à transcobalamina, que é a forma biologicamente ativa da vitamina B₁₂ absorvida por todas as células (COMBS-JÚNIOR, 2012). A reserva corporal de vitamina B₁₂ é de 2 a 5 mg em adultos, sendo que 80% dessa reserva estão no fígado (MAHAN; RAYMOND, 2018). A vitamina B₁₂ é excretada via renal e via biliar, sendo que 65 a 75% da excreção biliar são reabsorvidas e novamente disponíveis para as funções metabólicas. Esta

reabsorção também depende da presença de fator intrínseco (COMBS-JÚNIOR, 2012).

A deficiência de vitamina B₁₂ pode ocorrer por diferentes fatores: déficit nutricional, erros inatos ou adquiridos nas vias de absorção, defeitos nas vias metabólicas ou transporte da cobalamina (COMBS-JÚNIOR, 2012). A causa mais prevalente é a má absorção (GREEN; MILLER, 2007). A deficiência de vitamina B₁₂ pode ocorrer em diferentes faixas etárias, porém dispõem de uma alta prevalência em idosos. Estudos apontam que a deficiência de vitamina B₁₂ afeta cerca de 5% das pessoas com idades entre 65-74 anos e mais de 10% em pessoas com 75 anos ou mais (CLARKE *et al.*, 2004). Os idosos encontram-se vulneráveis a desenvolverem esta deficiência, em decorrência da baixa ingestão, perda da função gástrica resultante do processo de envelhecimento que leva à má absorção, o que resulta em maior incidência de anemia perniciosa. A deficiência de B₁₂ neste público está relacionada ao declínio cognitivo, demência, depressão e anemia (SUKUMAR; SARAVANAN, 2019).

A deficiência de vitamina B₁₂ pode ser clínica ou subclínica. A deficiência clínica é a forma mais grave, geralmente acarretada por um erro no mecanismo de absorção. Pode ser por deficiência do fator intrínseco, que causa uma má absorção severa, ou por problemas nos receptores do íleo. Os sintomas clínicos em geral estão presentes podendo ser graves ou leves e progressivos. Ocorrem mudanças bioquímicas, alterações hematológicas e neurológicas. Trata-se de uma condição grave que requer intervenção médica (MOLL; DAVIS, 2017). Sua prevalência é baixa, menor que 1% em adultos, e de 1% a 2% em idosos (CARMEL, 2013). A deficiência de vitamina B₁₂ subclínica é caracterizada por pacientes assintomáticos, que no entanto apresentam baixo nível sérico de vitamina B₁₂ (MOLL; DAVIS, 2017). Sua etiologia geralmente é desconhecida, sendo que aproximadamente 30% a 50% dos casos foram associados à má absorção de vitamina B₁₂ ligada ao alimento. Ocorrem alterações bioquímicas que raramente progridem para deficiência clínica (CARMEL, 2013).

Os sintomas da deficiência podem ser gastrointestinais, hematológicos e neurológicos. Os sintomas hematológicos e neurológicos têm uma importância clínica importante, visto que podem estar relacionados a doenças graves ou até potencialmente fatais. As alterações hematológicas são a principal consequência observável da deficiência de vitamina B₁₂, porém pode ser facilmente confundida com a deficiência de folato. Em ambas situações clínicas ocorre interferência com a síntese normal do ácido desoxirribonucleico (DNA), que resulta em alteração megaloblástica, causando macrocitose. Os sintomas neurológicos podem ocorrer associados aos hematológicos ou independentes deles. Os sintomas neurológicos incluem distúrbios sensoriais nas extremidades (formigamento e dormência), incômodos

nos membros inferiores, distúrbios motores, incluindo prejuízo da marcha, alterações cognitivas, que variam de perda de concentração a perda de memória, desorientação e demência fraca, com ou sem alterações do humor (FINGLAS, 1998). Esses transtornos são decorrentes da degeneração combinada dos funículos lateral e posterior da medula espinhal devido a defeito nas bainhas de mielina (GRÖBER *et al.*, 2013). Os transtornos gastrointestinais incluem dor na língua, inapetência, flatulência e constipação (FINGLAS, 1998).

Deficiência por ingestão inadequada pode ocorrer tanto em vegetarianos como em indivíduos desnutridos. O fato da cobalamina ser encontrada em quantidade considerável em alimentos de origem animal, sendo os de origem vegetal desprovidos em seu conteúdo, torna os vegetarianos estritos (os que excluem todos os alimentos de origem animal de sua dieta) um grupo susceptível à deficiência desta vitamina (COMBS-JÚNIOR, 2012). Em um estudo feito com indivíduos que adotaram diferentes tipos de dieta vegetariana, notou-se diferentes estágios de deficiência de vitamina B₁₂, associados ao grau de restrição de alimentos de origem animal. Os vegetarianos estritos apresentaram menor nível de vitamina B₁₂ e os demais (ovolacto vegetarianos e lactovegetarianos) apresentaram características metabólicas indicando deficiência de vitamina B₁₂, evidenciada por um aumento substancial nas concentrações totais de homocisteína, que é um fator de risco para doença cardiovascular (HERRMANN *et al.*, 2003). Este tipo de deficiência demora a ser desenvolvida em vegetarianos devido à reabsorção entero-hepática da vitamina, que contribui para a demora na depleção dos estoques corporais (GREEN, 2013).

Devido à complexidade no mecanismo de absorção da cobalamina, há inúmeras situações nas quais a deficiência pode se desenvolver (SHIPTON; THACHIL, 2015). Uma situação é a perda das funções das células parietais do estômago que leva à perda da função gástrica, com perda da produção do fator intrínseco. Outra situação é a ocorrência de problemas nos receptores de cobalamina localizados no íleo (GREEN, 2013). Algumas das situações que levam à deficiência da cobalamina, em decorrência de falhas nos mecanismos de sua absorção são a anemia perniciosa e a má absorção da cobalamina ligada ao alimento.

A anemia perniciosa é a consequência final da gastrite-autoimune que é conhecida como atrofia gástrica ou gastrite atrófica crônica tipo A, que resulta na destruição autoimune das células parietais, comprometendo a secreção do fator intrínseco, provocando deficiência de cobalamina por má absorção, tanto da vitamina proveniente da dieta quanto da reabsorção entero-hepática, resultando no esgotamento progressivo das reservas de cobalamina do organismo (GREEN *et al.*, 2017). É responsável pela minoria de todos os casos, mas é a principal causa de deficiência de cobalamina com sinais clínicos

observáveis (COMBS-JÚNIOR, 2012). Também podem ocorrer casos de anemia megaloblástica, que é uma anemia provocada por prejuízos na síntese de DNA, cuja característica é a macrocitose. Este tipo de anemia pode ser confundida com deficiência de folato, que também causa macrocitose e outros sintomas característicos da anemia, como astenia, falta de ar, palpitações e palidez que são sintomas presentes nas duas deficiências (CASTELLANOS-SINCO et al., 2015).

A má absorção da cobalamina ligada ao alimento é a principal causa de deficiência de cobalamina em adultos. Ocorre devido à incapacidade do organismo de dissociar a cobalamina do alimento ou de sua proteína transportadora, e é decorrente de prejuízos nas células parietais gástricas que provocam disfunção gástrica ou redução da secreção de ácido gástrico ou acloridria (ANDRÈS et al., 2003). Pode ser causada por doenças gástricas, como gastrite atrófica simples, em pacientes submetidos a gastrectomia ou em pacientes em uso crônico de medicamentos antiulcerosos como inibidores da bomba de prótons ou antagonistas H₂ (COMBS-JÚNIOR, 2012). Neste tipo de deficiência ocorre uma depleção progressiva e lenta de vitamina B₁₂ do organismo, podendo levar a danos hematológicos, psicológicos e neurológicos graves (ANDRÈS et al., 2003).

Outras situações que podem levar à deficiência da cobalamina são a ocorrência de falhas no mecanismo de sua absorção na região do intestino, decorrentes de patologias tais como a doença de Crohn, ressecção ileal distal ou ileocolônica prévia, que causam prejuízos nos receptores de cobalamina localizados no íleo (WARD et al., 2008).

O uso crônico de metformina, um hipoglicemiante oral extensivamente usado no tratamento do diabetes mellitus do tipo 2, também é um fator de risco para deficiência de cobalamina. Há várias hipóteses para tal deficiência, porém a mais aceitável é que a metformina interfere nos receptores cubilina, localizado no íleo, responsáveis pela absorção da vitamina B₁₂ (ARODA et al., 2016). Outros fatores que podem causar a má absorção de cobalamina no intestino são o crescimento bacteriano excessivo na microbiota e os parasitas intestinais como a tênia do peixe, que podem competir efetivamente com o hospedeiro pela absorção de vitamina B₁₂ (COMBS-JÚNIOR, 2012).

O tratamento habitual utilizado para deficiência de vitamina B₁₂ é a administração via parenteral de 1000µg de hidroxocobalamina ou cianocobalamina. A dose pode ser administrada mais de uma vez por semana (dependendo da gravidade do caso), durante 1 a 2 semanas, e então, posteriormente, a mesma dose aplicada semanalmente até que ocorra melhora do quadro, seguida de injeções mensais para manutenção. Porém, estudos demonstram que a suplementação dietética diária com 1000 a 2000 µg de cianocobalamina administrada por via oral tem sido tão eficaz quanto a de cobalamina administrada por injeções intramusculares para corrigir os marcadores

bioquímicos de deficiência de vitamina B₁₂. A dose mais baixa de cianocobalamina oral, necessária para normalizar os níveis de vitamina B₁₂ é mais do que 200 vezes maior do que a ingestão diária recomendada (EUSSEN et al., 2005).

O método mais eficaz para a prevenção de deficiência de vitamina B₁₂ é a ingestão de alimentos de origem animal. Isso teoricamente colocaria os vegetarianos em risco para tal deficiência (GREEN et al., 2017). Porém, estudos apontam que o uso de alimentos enriquecidos com vitamina B₁₂, como pães (WINKELS et al., 2008) e água mineral (TAPOLA et al., 2004) melhora os níveis séricos de vitamina B₁₂. Em casos de deficiência causada por má absorção gástrica e doenças no íleo, a suplementação deve ser iniciada antes que ocorram as manifestações clínicas. Indivíduos que fazem o uso crônico de inibidores da bomba de prótons e metformina podem se beneficiar com o uso de cianocobalamina via oral (HUNT et al., 2014).

4. DISCUSSÃO

Devido à complexidade do metabolismo da cobalamina, sua deficiência pode se dar por diferentes fatores: déficit nutricional e erros inatos ou adquiridos nas vias metabólicas (COMBS-JÚNIOR, 2012). Existe um senso comum de que o fator dietético é a principal causa de deficiência da cobalamina e que os vegetarianos são o público de risco para ela. Porém vários estudos apontam a alta prevalência para esta deficiência em idosos (CLARKE et al., 2004). Uma das causas para a alta prevalência desta deficiência em idosos pode ser as mudanças fisiológicas que ocorrem no organismo em decorrência do envelhecimento. Estas mudanças afetam o estado nutricional, pois ocorre redução do apetite, das secreções salivares e do ácido gástrico, que são componentes importantes no mecanismo de absorção da cobalamina.

A forma clássica de deficiência da cobalamina é a anemia perniciosa, que é a principal causa de sintomas observáveis. Entretanto, atualmente ela representa a minoria dos diagnósticos de deficiência, sendo que, a deficiência subclínica da cobalamina representa o maior número dos casos. Normalmente sua etiologia é desconhecida. Segundo Carmel et al. (CARMEL, 2013), 30 a 50% dos casos da deficiência subclínica da cobalamina estão associados à má absorção da vitamina B₁₂ ligada ao alimento, que é a principal causa da deficiência da cobalamina em adultos. A má absorção de vitamina B₁₂ ligada ao alimento produz uma depleção lenta e progressiva da cobalamina no organismo, podendo causar uma variedade de sinais e sintomas. É um problema comum em diferentes populações, sendo que, muitas vezes não é identificada devido às manifestações clínicas serem sutis e confundidas com outros estados. Em um estudo foi mostrado que nem todos os pacientes com alterações bioquímicas na concentrações séricas da vitamina apresentavam alterações hematológicas ou

neuroológicas, sendo que os sinais e sintomas apresentados eram inespecíficos (STABLER et al., 1990).

O tratamento habitual para a deficiência da cobalamina é a injeção intramuscular da vitamina, em razão do tratamento parenteral restaurar rapidamente e confiavelmente seus estoques. Alguns estudos apontam que o tratamento oral pode ser tão eficaz quanto o intramuscular, além de oferecer vantagens da facilidade de administração e menor custo. De acordo com Eussen et al. (EUSSEN et al., 2005), a menor dose de cianocobalamina oral necessária para normalizar os níveis séricos da cobalamina é mais de 200 vezes maior que o recomendado na dieta, que é de aproximadamente 2,4 µg por dia. Supostamente, o mecanismo para eficácia dessa via oral, é que a cobalamina livre pode ser absorvida tanto passivamente (sem ligação ao fator intrínseco) quanto ativamente (após a ligação ao fator intrínseco) no íleo terminal. A difusão passiva é responsável por 1-2% da absorção total e não é afetada em pacientes com anemia perniciosa ou ressecção cirúrgica gastro-duodenal (BUTLER et al., 2006).

Considerando que a cobalamina participa da síntese de DNA e das hemácias, que é importante na manutenção da bainha de mielina, uma camada protetora que envolve as fibras nervosas, sua deficiência pode acometer o sistema hematológico e sistema nervoso. O impacto desta deficiência nas células nervosas, medula espinhal e cérebro pode ser potencialmente sério. A cobalamina também está envolvida no processo metabólico de eliminação da homocisteína. Os níveis elevados de homocisteína aumentam o risco de doenças cardiovasculares. Por isso, a importância dessa vitamina na saúde dos indivíduos não se deve ser negligenciada, sendo que seu estado deve ser periodicamente avaliado nos grupos de risco. São necessários mais estudos visando o esclarecimento da absorção e do metabolismo da vitamina B₁₂, principalmente pesquisas relacionadas à deficiência subclínica e à deficiência ligada ao alimento, já que a maioria dos casos de deficiência de vitamina B₁₂ está relacionada a elas, cuja etiologia é desconhecida.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina B₁₂ é um micronutriente crucial à saúde humana por ser primordial para o metabolismo celular. Sua deficiência pode causar prejuízos potencialmente sérios em longo prazo, em especial no sistema nervoso. Devido aos sintomas iniciais de deficiência serem inespecíficos e sutis, eles são facilmente confundidos com outras patologias. É recomendada a realização periódica de exames laboratoriais para a detecção da deficiência desta vitamina (preferencialmente dosagem de Vitamina B₁₂ e de homocisteína, e se possível de ácido metilmalônico). Os exames devem ser realizados nas populações sob risco, mesmo na ausência de sintomatologia: indivíduos com doenças gástricas ou

intestinais, ressecção gástrica ou intestinal, usuários crônicos de metformina e inibidores da bomba de prótons e anti-H₂, vegetarianos e idosos. Para os demais pacientes é recomendada a dosagem sérica da vitamina B₁₂ em exames de rotina. O diagnóstico precoce possibilita a correção dos níveis séricos da cobalamina, evitando a progressão da deficiência e futuros danos ao organismo.

6. REFERÊNCIAS

- [1] ANDRÈS, E.; PERRIN, A. E.; DEMANGEAT, C.; et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. **European Journal of Internal Medicine**, v. 14, n. 4, p. 221–26, 2003.
- [2] ARODA, V. R.; EDELSTEIN, S. L.; GOLDBERG, R. B.; et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 4, p. 1754–61, 2016.
- [3] BUTLER, C. C.; 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. **Family practice**, v. 23, n. 3, p. 279–85, 2006.
- [4] ČABARKAPA, V.; STOŠIĆ, Z.; ŽERAVICA, R.; ILINČIĆ, B.; FILIPOVIĆ, A. The importance of holotranscobalamin measurement. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 26, n. 3, p. 227–30, 2007.
- [5] CARMEL, R. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiencies: Why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. **Biochimie**, v. 95, n. 5, p. 1047–55, 2013.
- [6] CASTELLANOS-SINCO, H. B.; RAMOS-PENAFIEL, C. O.; SANTOYO-SÁNCHEZ, A.; et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. **Revista Médica Del Hospital General De México**, v. 78, n. 3, p. 135–43, 2015.
- [7] CLARKE, R.; GRIMLEY EVANS, J.; SCHNEEDE, J.; et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. **Age and Ageing**, v. 33, n. 1, p. 34–41, 2004.
- [8] COMBS-JÚNIOR, G. F. **The Vitamins Fundamental Aspects in Nutrition and Health**. 1ª ed. United States of America: Elsevier, 2012.
- [9] EUSSEN, S. J. P. M.; GROOT, L. C. P. G. M. DE; CLARKE, R.; et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B 12 deficiency: A dose-finding trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 10, p. 1167–72, 2005.
- [10] FINGLAS, P. M. Dietary Reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. **Trends in Food Science & Technology**, v. 11, n. 8, p. 296–97, 1998. National Academies Press.

- [11] GREEN, R. Vitamin B 12 Physiology, Dietary Sources, and Requirements. , 2013.
- [12] GREEN, R.; ALLEN, L. H.; BJØRKE-MONSEN, A.-L.; et al. Vitamin B12 deficiency. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 1–19, 2017.
- [13] GREEN, R.; MILLER, J. W. **F O U R T H Handbook of.** 2007.
- [14] GRÖBER, U.; KISTERS, K.; SCHMIDT, J. Neuroenhancement with Vitamin B12-underestimated neurological significance. **Nutrients**, v. 5, n. 12, p. 5031–45, 2013.
- [15] HERRMANN, W.; SCHORR, H.; OBEID, R.; GEISEL, J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, n. 1, p. 131–35, 2003.
- [16] HUNT, A.; HARRINGTON, D.; ROBINSON, S. Vitamin B 12 deficiency. **clinical Review**, v. 1, n. 1, p. 1–10, 2014.
- [17] MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia: 14. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier. , p. 1–4247, 2018. Elsevier Editora Ltda.
- [18] MOLL, R.; DAVIS, B. Iron , vitamin B 12 and folate Key points. **Medicine**, v. 45, n. 4, p. 198–03, 2017.
- [19] SHIPTON, M. J.; THACHIL, J. Vitamin B 12 deficiency – A 21st century perspective. **Clinical medicine**, v. 15, n. 2, p. 145–50, 2015.
- [20] STABLER, S. P.; ALLEN, R. H.; SAVAGE, D. G.; LINDENBAUM, J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. **Blood**, v. 76, n. 5, p. 871–81, 1990.
- [21] SUKUMAR, N.; SARAVANAN, P. Investigating vitamin B12 deficiency. **BMJ (Online)**, v. 365, n. May, p. 1–7, 2019.
- [22] TAPOLA, N. S.; KARVONEN, H. M.; NISKANEN, H. M.; SARKKINEN, E. S. Mineral water fortified with folic acid, vitamins B6, B12 D and calcium improves folate status and decreases plasma homocysteine concentration in men and women. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 2, p. 376–85, 2004.
- [23] WARD, M. G.; KARIYAWASAM, V. C.; MOGAN, S. B.; et al. Prevalence and Risk Factors for Functional Vitamin B 12 Deficiency in Patients with Crohn’s Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 14, n. 02, p. 217–23, 2008.
- [24] WINKELS, R. M.; BROUWER, I. A.; CLARKE, R.; KATAN, M. B.; VERHOEF, P. Bread cofortified with folic acid and vitamin B-12 improves the folate and vitamin B-12 status of healthy older people: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 348–55, 2008.
- [25] WONG, C. W.; IP, C. Y.; LEUNG, C. P.; et al. Vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly: A regional study. **Experimental Gerontology**, v. 69, p. 221–25, 2015.