

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

- Avaliação de Tecnologias em Saúde -

Vitamina B12 (cobalamina).

Porto Alegre, maio de 2025.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr. Daniel Lemons da Silva

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados:

Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

1. Introdução

A vitamina B12, ou cobalamina, é um micronutriente essencial envolvido em processos fundamentais como a hematopoiese, a síntese de DNA e o funcionamento neurológico. Sua deficiência pode levar a manifestações hematológicas, neurológicas e psiquiátricas, muitas vezes irreversíveis se não tratadas precocemente.

Metabolismo e Fontes

A vitamina B12 é sintetizada exclusivamente por microrganismos e está presente em alimentos de origem animal, como carnes, ovos e laticínios. A absorção ocorre no íleo terminal e depende do fator intrínseco, uma glicoproteína produzida pelas células parietais gástricas. A deficiência pode resultar de ingestão inadequada, má absorção ou uso prolongado de certos medicamentos, como a metformina.

Fisiopatologia da Deficiência

A deficiência de vitamina B12 interfere na síntese de DNA, afetando a divisão celular, especialmente em tecidos com alta taxa de renovação, como a medula óssea. Clinicamente, manifesta-se como anemia megaloblástica, neuropatia periférica, distúrbios cognitivos e, em casos graves, degeneração combinada subaguda da medula espinhal. Essas manifestações podem ser irreversíveis se o tratamento não for iniciado precocemente.

Diagnóstico Laboratorial

A dosagem sérica de vitamina B12 é o exame inicial para avaliação de deficiência, com valores de referência geralmente classificados como:

- Normal: ≥ 300 pg/mL
- Limítrofe: 200-300 pg/mL
- Deficiência: < 200 pg/mL

Entretanto, a dosagem sérica pode não refletir adequadamente os níveis intracelulares da vitamina. Assim, em casos de valores limítrofes ou suspeita clínica persistente, podem ser avaliados marcadores metabólicos, como o ácido metilmalônico (MMA) e a homocisteína, que se elevam na deficiência de vitamina B12.

2. Objetivo da avaliação

Avaliar as recomendações existentes para realização do exame de vitamina B12 (cobalamina) sérica.

3. Resultados

Abaixo estão recomendações orientadas por diretrizes clínicas para embasar os testes e a frequência de realização:

3.1 - National Institute for Health and Care Excellence - NICE (2024)¹

- Ofereça um teste diagnóstico inicial para deficiência de vitamina B12 a pessoas que apresentem:
 - pelo menos 1 sintoma ou sinal comum (ver **Quadro 1**) e
 - pelo menos 1 fator de risco comum para a condição (ver **Quadro 2**).
- Use o julgamento clínico ao decidir se deve testar pessoas que apresentem pelo menos 1 sintoma ou sinal comum (ver **Quadro 1**), mas nenhum fator de risco comum (ver **Quadro 2**).

Quadro 1

Sinais e sintomas comuns de deficiência de vitamina B12
Achados anormais no hemograma, como anemia ou macrocitose.
Dificuldades cognitivas, como dificuldade de concentração ou perda de memória de curto prazo.
Problemas de visão relacionados à disfunção do nervo óptico: • visão turva • atrofia óptica • perda do campo visual (escotoma)
Glossite.
Problemas neurológicos ou de mobilidade relacionados à neuropatia periférica ou a doenças do sistema nervoso central, incluindo mielopatia (doença da medula espinhal): • problemas de equilíbrio e quedas causados por propriocepção prejudicada (capacidade de sentir movimento, ação e localização) e associados à ataxia sensorial (que pode ter sido causada por lesão na medula espinhal) • marcha prejudicada • formigamento ou dormência (parestesia)
Sintomas ou sinais de anemia que sugerem que o tratamento com ferro não está funcionando corretamente durante a gravidez ou amamentação.
Fadiga não explicada.

Quadro 2

Fatores de risco comuns para deficiência de vitamina B12
Dieta pobre em vitamina B12 (sem o uso regular de preparações sem receita), por exemplo, em pessoas que: • seguem uma dieta que exclui ou é pobre em alimentos de origem animal (como uma dieta vegana ou dietas que excluem carne por crenças religiosas) • não consomem alimentos ou bebidas enriquecidos com vitamina B12 • têm alergia a alguns alimentos, como ovos, leite ou peixe • têm dificuldade em comprar ou preparar alimentos (por exemplo, pessoas com demência ou fragilidade, ou pessoas com problemas de saúde mental) • têm dificuldade em obter ou comprar alimentos ricos em vitamina B12 (por exemplo, pessoas de baixa renda) • têm uma dieta restrita (por exemplo, devido a um transtorno alimentar)
Histórico familiar de deficiência de vitamina B12 ou de uma doença autoimune.
Condições de saúde: • gastrite atrófica que afeta o corpo gástrico • doença celíaca ou outra condição autoimune (como doença da tireoide, síndrome de Sjögren ou diabetes tipo 1)
Medicamentos: • colchicina • antagonistas dos receptores H2 • metformina • fenobarbital • pregabalina • primidona • inibidores da bomba de prótons • topiramato
Radioterapia abdominal ou pélvica prévia.
Cirurgia gastrointestinal prévia: • muitas cirurgias bariátricas (por exemplo, bypass gástrico em Y de Roux ou gastrectomia vertical) • gastrectomia ou ressecção ileal terminal
Uso recreativo de óxido nitroso.

3.2 - The Vitamin B12 Consensus Panelists Group (2024)²

- O atraso no diagnóstico da deficiência de B12 em um número significativo de pacientes pode ser devido aos seguintes fatores:
 - Complexidade e variabilidade dos sinais e sintomas da deficiência
 - Conhecimento insuficiente dos fatores de risco para deficiência de B12.
 - Falta de atenção às queixas dos pacientes, que muitas vezes são vagas.
- Como o uso crônico de metformina está associado a concentrações plasmáticas mais baixas de B12 e à frequência e gravidade da neuropatia, a medição do nível de B12 uma vez por ano nesse grupo de pacientes pode ajudar a detectar uma deficiência antes da manifestação clínica.

- Se concentrações plasmáticas de B12 muito acima da faixa de referência forem encontradas em uma pessoa sem condições médicas específicas, pergunte se a pessoa está usando alguma fonte suplementar de B12. Se a pessoa não estiver usando um suplemento de B12, repita o teste de B12 plasmática após alguns meses.
- O conselho discutiu que a medição das concentrações séricas de B12 para monitorar o tratamento com B12 deve ser decidida caso a caso (por exemplo, quando os pacientes apresentam novos sintomas, para verificar a adesão ao tratamento oral e para verificar se a B12 foi absorvida após a administração oral).
- Os membros do conselho científico observaram que o tempo necessário para a resolução dos sintomas de deficiência de vitamina B12 pode variar. A ausência de melhora clínica após 4 a 8 semanas para anemia e após 6 a 12 meses para sinais neurológicos pode sugerir que os sintomas não são decorrentes da deficiência de B12 ou que a dose de vitamina B12 ou a via de administração precisam ser ajustadas à gravidade dos sintomas. Como as concentrações séricas de B12 nem sempre refletem o quadro clínico, esse marcador não é ideal para monitorar o efeito do tratamento, embora possa ajudar a identificar a falta de adesão do paciente e a má absorção do tratamento oral com B12.
- *Obs: neste documento foi utilizado o método Delphi, que é uma abordagem estruturada e interativa para obter consenso de opiniões de um painel de especialistas sobre um tema específico. O uso da técnica é prevalente na pesquisa em ciências da saúde e é usado para identificar prioridades, alcançar consenso sobre questões onde há evidências limitadas ou conflitantes e estabelecer diretrizes clínicas.*

3.3 - Associação Brasileira de Nutrologia - ABRAN (2024)³

- *Obs: neste documento foi utilizado o método Delphi.*
- A determinação da concentração sérica de cobalamina (B12) apresenta boa especificidade, porém algumas situações podem interferir na determinação da concentração, reduzindo a concentração de cobalamina de forma espúria, como a presença de proteína monoclonal (doenças mieloproliferativas/mieloma múltiplo) e infecção pelo HIV. Outros fatores que interferem em níveis falsamente normais: doenças como câncer, doença hepática crônica, nefropatia, doenças autoimunes, estados fisiológicos como gravidez e presença de anticorpos que podem interferir diretamente no teste. *Concordância de 100%.*
- Os níveis de cobalamina (B12) devem ser solicitados para grupos de risco ou condições clínicas de deficiência de cobalamina (B12). O rastreamento deve ser realizado em todas as condições de risco para iniciar o tratamento precocemente e evitar complicações. *Concordância de 89%.*
- Com base no conhecimento científico atual, os níveis de cobalamina devem ser medidos rotineiramente em todos os pacientes. *Concordância de 33%.*
- O monitoramento envolve a dosagem periódica da cobalamina sérica, incluindo dosagens de folato, ferro, hematócrito e contagem de reticulócitos. *Concordância de 67%.*

3.4 - British Columbia (2022)⁴

- A triagem de rotina para B12 não é apoiada pelo conjunto de evidências atual. O teste apresenta as seguintes limitações:
 - Os níveis de B12 não se correlacionam bem com os sintomas clínicos. Pacientes idosos podem apresentar níveis normais de B12 com deficiência clinicamente significativa.
 - Mulheres que tomam anticoncepcionais orais podem apresentar níveis séricos de B12 reduzidos na ausência de deficiência clínica (devido à diminuição da proteína transportadora de B12, haptocorrina).
 - Há uma grande "zona indeterminada" entre os níveis normais e anormais.
 - Os intervalos de referência podem variar entre os laboratórios.
- Em um paciente clinicamente sintomático com características específicas de deficiência de vitamina B12, solicite um exame de vitamina B12.
- Em pacientes assintomáticos com fatores de risco, considere a suplementação em vez do exame.
- A repetição do exame de vitamina B12 pode ser necessária após início da terapia ou como avaliação da adesão. A repetição do exame deve aguardar pelo menos 2 meses após o início da terapia. Se a vitamina B12 estiver normal, não é necessário repetir o exame na ausência de novos sinais da doença. Na ausência de uma terapia com fator reversível, a suplementação, na maioria dos casos, é vitalícia.

3.5 - American Academy of Family Physicians - AAFP (2017)⁵

- A triagem deve ser considerada em pacientes com fatores de risco, e testes diagnósticos devem ser considerados naqueles com suspeita de manifestações clínicas.
- Considere a triagem de pacientes para deficiência de vitamina B12 se eles estiverem tomando inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores H2 por mais de 12 meses, ou metformina por mais de quatro meses.
- A Sociedade Britânica de Hematologia não recomenda a repetição do teste dos níveis de vitamina B12 após o início do tratamento, e nenhuma diretriz aborda o intervalo ideal para a triagem de pacientes de alto risco.

3.6 - UpToDate (Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency; Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies)^{6,7}

- Pode-se suspeitar de deficiência de vitamina B12 em pacientes com um ou mais dos seguintes sintomas:
 - Anemia inexplicada, macrocitose, pancitopenia ou neutrófilos hipersegmentados.
 - Sintomas neurológicos ou psiquiátricos inexplicáveis.
 - Dieta vegana rigorosa ou condições que possam interferir na absorção.
 - Certos distúrbios autoimunes, como tireoidite ou vitiligo, ou aqueles em uso crônico de metformina.
 - Sintomas gastrointestinais, como dor na língua, anorexia ou diarreia.
- A triagem populacional de rotina para deficiência de vitamina B12 tem sido debatida, mas não há evidências de que isso melhore os resultados ou seja

economicamente viável, e não realizamos a triagem em indivíduos saudáveis sem achados clínicos ou fatores de risco para deficiência.

- A melhora nos níveis de vitamina B12 pode ser avaliada para garantir a correção, embora isso não seja necessário, especialmente se os parâmetros hematológicos e neurológicos melhorarem conforme o esperado.
- O monitoramento deve continuar até que uma resposta completa seja documentada. Para aqueles cuja causa da deficiência já tenha sido eliminada, testes subsequentes podem não ser necessários. No entanto, pode ser prudente reavaliar o hemograma completo e/ou o nível de vitamina B12 dentro de 3 a 12 meses após a interrupção do tratamento.

4. Considerações finais

Abaixo seguem recomendações orientadas por diretrizes clínicas para realização do exame de vitamina B12 (cobalamina) sérica:

- 1) A triagem de rotina em indivíduos saudáveis sem achados clínicos ou fatores de risco para deficiência de B12 não é recomendada.
- 2) Considerar dosagem dos níveis de vitamina B12 em pacientes sintomáticos com características clínicas de deficiência de vitamina B12 ou em pacientes assintomáticos com fatores de risco.
- 3) A repetição do exame de vitamina B12 pode ser necessária após início da terapia e deve ser decidida caso a caso (por exemplo, quando os pacientes apresentam novos sintomas, para verificar a adesão ao tratamento oral e para verificar se a B12 foi absorvida após a administração oral). Considerar a repetição do exame pelo menos 2 meses após o início da terapia.
- 4) As concentrações de vitamina B12 nem sempre refletem o quadro clínico. Logo, esse marcador pode não ser ideal para monitorar o efeito do tratamento. Considerar que o tempo necessário para a resolução dos sintomas de deficiência de B12 pode variar.

5. Referências

1. NICE. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. 6 March 2024. www.nice.org.uk/guidance/ng239.
2. Obeid R et al. The Vitamin B Consensus Panelists Group. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Vitamin B12 Deficiency in Adults: A Delphi Expert Consensus. *J Clin Med*. 2024 Apr 10;13(8):2176.
3. Fernandes TL et al. (2025). Recommendations and guidance on Cobalamin (Vitamin B12) based on the Delphi method. *International Journal of Nutrology*, 18(1).
4. BCGuidelines.ca: Cobalamin (Vitamin B12) and Folate Deficiency (2023). www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/cobal_folate_guideline_final-1.pdf (Acessado em maio de 2025).
5. Langan RC et al. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 15;96(6):384-389.
6. Means RT Jr. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em maio de 2025).
7. Means RT Jr. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acessado em maio de 2025).