

Deficiência de vitamina B12 e tratamento por via sublingual e intramuscular: relato de caso

Vitamin B12 deficiency and sublingual and intramuscular treatment: case report

Déficit de vitamina B12 y tratamiento sublingual e intramuscular: reporte de caso

Recebido: 02/12/2022 | Revisado: 14/12/2022 | Aceitado: 15/12/2022 | Publicado: 20/12/2022

Franciely Vanessa Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-2275>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: franciely.costa@ufsc.br

Marina Lopes de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2663-5720>

Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil

E-mail: marina.lopes.souza@grad.ufsc.br

Resumo

A vitamina B12 é um micronutriente essencial para alguns processos metabólicos. Não sintetizada pelo organismo, é obtida a partir de alimentos de origem animal. Sua deficiência é frequente e pode ocasionar distúrbios dermatológicos, hematológicos e neurológicos. A deficiência deve ser diagnosticada precocemente e o tratamento iniciado o mais breve possível. Há tratamentos por via oral, via sublingual e via intramuscular e a escolha deve ser baseada na gravidade da deficiência e fatores que interferem na absorção deste micronutriente. Objetivo deste estudo é relatar caso de paciente com deficiência de vitamina B12 e as diferenças encontradas pelos tratamentos por via intramuscular e sublingual. Trata-se de um relato de caso em que dados laboratoriais foram coletados nos laudos de um laboratório privado de análises clínicas entre os anos de 2019 a 2022. Paciente apresentou deficiências de vitamina B12 nos anos de 2019 e 2022. No ano de 2019, paciente foi tratada com injeções intramusculares. No ano de 2022, foi tratada com comprimidos sublinguais. Houve diferenças entre as duas intervenções na dosagem de vitamina B12 pós-tratamento. Os dois tratamentos utilizados por vias diferentes se mostram eficazes, porém o tratamento por via intramuscular foi mais efetivo do que o tratamento por via sublingual. A investigação da deficiência de vitamina B12 é uma conduta importante na avaliação dos pacientes, já que o diagnóstico precoce pode evitar distúrbios neurológicos e hematológicos, bem como proporcionar melhor qualidade de vida. Cada caso deve ser avaliado para indicar o tratamento mais adequado e restabelecer os parâmetros normais da vitamina.

Palavras-chave: Vitamina B12; Administração sublingual; Injeções intramusculares; Relatos de casos.

Abstract

Vitamin B12 is an essential micronutrient for some metabolic processes. It is not synthesized by the body and is obtained from foods of animal origin. Its deficiency is frequent and can cause dermatological, hematological and neurological disorders. The deficiency must be diagnosed early and treatment started as soon as possible. There are oral, sublingual and intramuscular treatments and the choice should be based on the severity of the deficiency and factors that interfere with the absorption of this micronutrient. Objective this study is to report a case of a patient with vitamin B12 deficiency and the differences found by intramuscular and sublingual treatments. This is a case report in which laboratory data were collected in the reports of a private clinical analysis laboratory between the years 2019 to 2022. The patient presented vitamin B12 deficiencies in the years 2019 and 2022. In the year 2019, the patient was treated with intramuscular injections. In the year 2022, she was treated with sublingual pills. There were differences between the two interventions in post-treatment vitamin B12 dosage. The two treatments used by different routes proved to be efficacious, but the intramuscular treatment was more effective than the sublingual treatment. The investigation of vitamin B12 deficiency is an important conduct in the evaluation of patients, since early diagnosis can prevent neurological and hematological disorders, as well as provide a better quality of life. Each case must be evaluated to indicate the most appropriate treatment and restore normal vitamin parameters.

Keywords: Vitamin B12; Sublingual administration; Intramuscular injections; Case reports.

Resumen

La vitamina B12 es un micronutriente esencial para algunos procesos metabólicos. No sintetizado por el organismo, se obtiene a partir de alimentos de origen animal. Su deficiencia es frecuente y puede causar trastornos dermatológicos, hematológicos y neurológicos. La deficiencia debe diagnosticarse temprano y el tratamiento debe iniciarse lo antes posible. Existen tratamientos orales, sublinguales e intramusculares y la elección debe basarse en la

gravedad de la deficiencia y los factores que interfieren en la absorción de este micronutriente. El objetivo de este estudio es reportar un caso de un paciente con deficiencia de vitamina B12 y las diferencias encontradas por los tratamientos intramuscular y sublingual. Métodos: se trata de un reporte de caso en el que se recogieron datos de laboratorio en los informes de un laboratorio de análisis clínicos privado entre los años 2019 a 2022. La paciente presentó deficiencias de vitamina B12 en los años 2019 y 2022. En el año 2019 la paciente fue tratada con inyecciones intramusculares. En el año 2022 fue tratada con comprimidos sublinguales. Hubo diferencias entre las dos intervenciones en la dosis de vitamina B12 posterior al tratamiento. Los dos tratamientos utilizados por diferentes vías se muestran efectivos, pero el tratamiento intramuscular fue más efectivo que el tratamiento sublingual. La investigación de la deficiencia de vitamina B12 es un abordaje importante en la evaluación de los pacientes, ya que el diagnóstico precoz puede prevenir trastornos neurológicos y hematológicos, así como brindar una mejor calidad de vida. Cada caso debe ser evaluado para indicar el tratamiento más adecuado y restablecer los parámetros vitamínicos normales.

Palabras clave: Vitamina B12; Administración sublingual; Inyecciones intramusculares; Informes de casos.

1. Introdução

A vitamina B12 é um micronutriente hidrossolúvel, não-sintetizada pelo organismo humano, presente em alimentos de origem animal. Sua deficiência é muito frequente entre idosos, vegetarianos e indivíduos que adotam baixa dieta proteica ou apresentam problemas de absorção gastrointestinal et al., 2022). A deficiência também pode acontecer por uso prolongado de certos medicamentos como a metformina (hipoglicemiante oral), omeprazol (inibidor da bomba de prótons) e antagonistas dos receptores H2 (ranitidina) (Langan & Goodbred, 2017; Miller, 2018).

Esta vitamina é importante para duas reações enzimáticas: reação mutase da coenzima A metilmalônico e reação 5-metiltrehidrofolato-homocisteína metiltransferase, importantes na extração de energia proveniente de proteínas e gorduras do ciclo do ácido cítrico mitocondrial, o qual mantém a integridade do sistema nervoso e síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico) (Menegardo et al., 2020).

A deficiência de vitamina B12 é uma condição comum que pode se apresentar com características clínicas não específicas e, em casos graves, com anormalidades neurológicas ou hematológicas. O diagnóstico precoce é importante para evitar as anormalidades e iniciar o tratamento o mais breve possível. As injeções intramusculares têm sido a base do tratamento, mas a terapia de reposição oral pode ser eficaz em muitos casos (Futterleib & Cherubini, 2005; Vidal-Alaball et al., 2005; Shipton & Thachil, 2015). Ainda como alternativa ao uso de injeções intramusculares, há o tratamento por via sublingual (Bensky et al., 2019; Tuğba-Kartal & Çağla-Mutlu, 2020).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de paciente com deficiência de vitamina B12 e as diferenças encontradas pelos tratamentos por via intramuscular e sublingual.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo observacional, qualitativo, descritivo tipo relato de caso. Relatos de casos são a descrição detalhada de casos clínicos, contendo características importantes sobre os sinais, sintomas e outras características do paciente e relatando a conduta terapêutica utilizada e o seu desfecho. Deve seguir uma ordem cronológica dos fatos e demonstrar a evolução do paciente. (Gontijo, et al., 2008; Parente, et al., 2010). Este relato de caso seguiu o *CARE guidelines for case reports* e o seu referido *checklist* (Riley et al., 2017). Os dados para o desenvolvimento deste relato de caso foram coletados nos laudos de um laboratório privado de análises clínicas entre os anos de 2019 a 2022. Os dados coletados foram alguns parâmetros do hemograma e vitamina B12. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas para Seres Humanos sob parecer nº 5.728.294. A paciente envolvida foi dispensada de assinar o Termo de Consentimento Informado conforme o parecer citado e foi fundamentada pelos seguintes itens: I) por ser um estudo observacional, descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de laudos laboratoriais sem previsão de utilização de material biológico; II) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal do participante de pesquisa;

e III) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar do mesmo. O relato de caso é descrito a seguir.

3. Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 42 anos, foi ao dermatologista em 2019 com queixa de queda de cabelos acentuada. O médico solicitou alguns exames de sangue como hemograma, colesterol total, HDL, triglicerídeos, glicose, TGO, TGP, TSH, T4 livre, ferritina, ácido fólico, zinco e vitamina B12. Todos os parâmetros estavam normais com exceção da vitamina B12. Exames laboratoriais: eritrócitos 3,87 milhões/mm³, hematócrito 37,1%, hemoglobina 12,9 g/dL, vitamina B12 171 pg/mL. Para o tratamento da deficiência de vitamina B12, foi prescrito 12 injeções de cianocobalamina 5.000 mcg injetável, uso intramuscular, uma vez por semana. Após o tratamento, paciente retornou ao médico para verificar a efetividade do tratamento. Foi solicitado os seguintes exames: hemograma, TGO, TGP, colesterol, HDL, triglicerídeos, glicose, TSH, T4 livre e vitamina B12. Todos os exames estavam normais, inclusive a vitamina B12. Exames laboratoriais: eritrócitos 4,33 milhões/mm³, hematócrito 40,7%, hemoglobina 13,5 g/dL, vitamina B12 706 pg/mL. Após 4 meses, paciente retornou ao médico para fazer acompanhamento da vitamina B12. Os resultados se apresentaram normais. Exames laboratoriais: eritrócitos 4,15 milhões/mm³, hematócrito 40,2%, hemoglobina 13,3 g/dL, vitamina B12 333 pg/mL. Todos os exames laboratoriais acima foram realizados em 2019. No ano de 2020, paciente foi ao cardiologista para exames de rotina e contou sua história sobre a deficiência da vitamina B12. O médico solicitou novamente a dosagem de vitamina B12 para controle além de outros exames. Exames laboratoriais: eritrócitos 4,28 milhões/mm³, hematócrito 40,8 %, hemoglobina 14 g/dL, vitamina B12 372 pg/mL. Os resultados dos exames estavam dentro do padrão da normalidade. Paciente sem qualquer tipo de queixa. Em junho 2021, paciente foi ao ginecologista para exames de rotina, no entanto, não foi dosada a vitamina B12, apenas realizado hemograma. Exames laboratoriais: eritrócitos 3,93 milhões/mm³, hematócrito 36,3%, hemoglobina 12,6 g/dL. Em outubro de 2021, paciente foi ao laboratório de análises clínicas de seu costume e pediu para realizar de forma particular, sem solicitação médica, um exame de hemograma pois sentia-se um pouco cansada. O resultado apresentou-se dentro da normalidade. Exames laboratoriais: eritrócitos 4,33 milhões/mm³, hematócrito 41,6%, hemoglobina 14,3 g/dL. Em abril de 2022, paciente apresentou novamente queda de cabelos acentuada. Foi ao dermatologista com esta queixa e o médico solicitou os seguintes exames: hemograma, colesterol total, HDL, triglicerídeos, glicose, TGO, TGP, TSH, T4 livre, ferritina, vitamina D e vitamina B12. Foi constatado novamente a deficiência de vitamina B12. Exames laboratoriais: eritrócitos 4,33 milhões/mm³, hematócrito 40,1%, hemoglobina 13,9 g/dL, vitamina B12 138 pg/mL. O médico prescreveu, em comum acordo com a paciente, mecobalamina 1.000 mcg, sublingual uma vez ao dia. A paciente utilizou 2 caixas com 30 comprimidos sublinguais. Após o tratamento, em agosto de 2022, a paciente realizou nova dosagem de forma particular, sem requisição médica. Exame laboratorial: vitamina B12 210 pg/mL. Após esta dosagem, paciente recebeu 5 injeções, 1 vez por semana de cianocobalamina 5.000 mcg. Após 5 dias do término do tratamento, paciente fez nova dosagem. Exame Laboratorial: vitamina B12 711 pg/mL. Paciente retornou ao médico e após avaliar o bom resultado, prescreveu injeções intramusculares mensais de cianocobalamina 5.000 mcg por seis meses para manter as concentrações dentro da normalidade.

4. Resultados e Discussão

A deficiência de vitamina B12 pode ter algumas causas: baixa ingestão da vitamina (vegetarianismo, alcoolismo crônico, pessoas idosas), má absorção, doenças autoimunes, genética e uso de alguns fármacos como a metformina (hipoglicemiante), omeprazol (inibidores da bomba de prótons) e cimetidina (antagonistas do receptor H2 da histamina) (Shipton & Thachil, 2015). A baixa concentração de vitamina B12 pode culminar em alterações hematológicas e neurológicas,

de forma branda a severa. As alterações hematológicas da deficiência de vitamina B12 são caracterizadas por diminuição de hemoglobina, caracterizando anemia com macrócitos e presença de neutrófilos hipersegmentados, sendo denominada anemia megaloblástica. As manifestações neurológicas incluem danos progressivos dos sistemas nervosos central e periférico e tipicamente manifestam-se com polineurites, principalmente sensoriais, nas extremidades distais e ataxia. Importante destacar que sintomas neurológicos podem se desenvolver em pacientes sem manifestações hematológicas como anemia e macrocitose (Paniz et al., 2005; Shipton & Thachil, 2015). De acordo com o relato do caso, paciente não apresentou qualquer tipo de alteração hematológica ou neurológica. Apenas houve melhora dos parâmetros hematológicos com a reposição da vitamina B12 mas os parâmetros sempre se apresentaram dentro na normalidade.

Considerando o tratamento prescrito pelo médico e os resultados laboratoriais da vitamina B12 pré-tratamento e pós-tratamento relatados, apresenta-se a Tabela 1.

Tabela 1 – Dosagens Laboratoriais da Vitamina B12 Pré e Pós-tratamento.

Vit B12 Pré-Tratamento (Data)	Via	Dosagem Total Medicamento	Vit B12 Pós-Tratamento (Data)
171 pg/ml (29/03/19)	IM	60.000 mcg (12 injeções de 5.000 mcg)	706 pg/ml (26/07/19)
138 pg/ml (11/04/22)	SL	60.000 mcg (60 comprimidos de 1.000 mcg)	210 pg/ml (08/08/22)

IM: intramuscular; SL: Sublingual. Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Todas as dosagens foram realizadas no mesmo laboratório que utiliza como valor de referência para vitamina B12 o intervalo de 180 a 914 pg/mL, em amostra sorológica pelo método da quimioluminescência.

A paciente apresentou deficiência de vitamina B12 em dois momentos: a primeira deficiência em março de 2019 e a segunda em abril de 2022. A única queixa que a fez procurar o médico foi a queda de cabelos. Paciente tem dieta com consumo normal de proteína animal e não apresenta outras características que impliquem na deficiência. Sendo assim sugere-se má absorção. Estudos relatam que grande parte das deficiências é por má absorção (Futterleib & Cherubini, 2005; Stabler & Allen, 2004). A vitamina B12 é absorvida no íleo terminal. Esta absorção é quase inteiramente dependente pelo fator intrínseco (FI), uma glicoproteína secretada pelas células parietais situadas na mucosa do estômago. O FI liga-se à vitamina B12 e o complexo é transportado através da membrana celular ligada a outra glicoproteína chamada transcobalamina (Vidal-Alaball et al., 2005).

Pesquisas demonstram que existe relação entre a deficiência e manifestações dermatológicas. Níveis alterados de vitamina B12 podem levar a manifestações dermatológicas, que podem indicar deficiência ou excesso dessa vitamina. A bioquímica e metabolismo da vitamina B12 é complexo (dependente de haptocorrina, fator intrínseco e transcobalamina), e as manifestações podem ser associadas a alterações desta via metabólica. As manifestações cutâneas de deficiência de vitamina B12 incluem hiperpigmentação (mais comumente), alterações de cabelo e unhas e alterações orais, incluindo glossite (Brescoll & Daveluy, 2015).

Ainda de acordo com a tabela 1, houve diferenças entre os dois tipos de tratamento. Para o tratamento por via intramuscular, a dosagem de vitamina B12 teve como resultado uma concentração maior em comparação ao tratamento por via sublingual. Importante destacar que o tempo entre a dosagem pré-tratamento e dosagem pós-tratamento foi igual assim como a dose total administrada. A única diferença é que o tratamento por via intramuscular durou 90 dias (12 injeções 1x por semana) e o tratamento por via sublingual durou 60 dias (1 comprimido por dia). Estudos relatam que as respostas farmacológicas das duas vias são semelhantes ou que a via sublingual tem melhor resposta em comparação com a via intramuscular (Bensky et al., 2019; Orhan Kiliç, et al., 2021; Tugba-Kartal & Cagla-Mutlu, 2020). Um dos estudos relata protocolos de administração por via sublingual e intramuscular, com diferenças no tempo de tratamento e, por conseguinte, na dosagem total do medicamento.

O tratamento por via intramuscular foi realizado por 6 semanas, sendo que nas duas primeiras foi administrado 1.000 mcg em dias alternados e nas últimas 4 semanas 1.000 mcg uma vez por semana. Para o tratamento por via sublingual, foram administrados comprimidos de 1.000 mcg, 1 vez ao dia por seis meses. Uma das desvantagens atribuídas a via intramuscular nesse estudo é o alto custo (Bensky et al., 2019). Isso difere aqui no Brasil, já que o custo é bem maior com o uso de comprimidos sublinguais.

Apesar de a dosagem sérica de agosto de 2022 (pré-tratamento) estar dentro dos parâmetros da normalidade (Tabela 2), considera-se muito próximo ao limite inferior (180 a 914 pg/mL). Por isso a necessidade de aumentar a concentração sérica da vitamina. O uso de 5 injeções de 5.000 mcg foram suficientes para obter um bom resultado (Tabela 2) em um curto espaço de tempo (5 semanas). Mesmo assim, o médico manteve a administração mensal (por 6 meses) da vitamina na mesma dosagem para que se mantenha uma concentração mais constante. A vitamina B12 é armazenada no fígado e consegue manter em estoque até 3 mg o que é suficiente por um período de 3 a 5 anos, garantido também pela reciclagem entero-hepática (Rush, Katre, & Yajnik, 2014). No caso em questão a paciente apresentou a deficiência num período próximo de 3 anos.

Tabela 2 – Dosagens Laboratoriais da Vitamina B12 Pré e Pós-tratamento.

Vit B12 Pré-Tratamento (Data)	Via	Dosagem Total Medicamento	Vit B12 Pós-Tratamento (Data)
210 pg/ml (08/08/22)	IM	25.000 mcg (5 injeções de 5.000 mcg)	711 pg/ml (15/09/22)

IM: intramuscular. Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Estudo realizado por Pelling et al. (2022) relatou um caso de um homem, 39 anos com alterações hematológicas e neurológicas severas com dosagem sérica de vitamina B12 menor que 50 pg/mL. A história do paciente revelou uma dieta vegana estrita por 20 anos sem suplementação vitamínica. Tratou-se de um caso de extrema severidade com a realização de tratamento imediato. O paciente foi internado e recebeu três unidades de concentrado de hemácias e duas doses de 1000 mcg B12 com rápida melhora do estado mental, ataxia e parestesia. O paciente recebeu alta com mais cinco doses de solução injetável de vitamina B12 1.000 mcg para usar diariamente para um total de sete doses diárias consecutivas. Posteriormente foi instruído a administrar uma dose uma vez por semana durante quatro semanas e depois uma vez por mês. Após dois meses os parâmetros hematológicos tiveram uma melhora e a dosagem sérica de vitamina B12 foi de 327 pg/mL. O reconhecimento precoce da deficiência de B12 causando pancitopenia, anemia hemolítica e sintomas neurológicos é vital para prevenir sequelas neurológicas irreversíveis. Vale ressaltar que no caso relatado nesse estudo, a dosagem sérica nunca chegou nessa concentração extremamente baixa e que a paciente nunca fez dieta com restrição de proteína animal.

Em se tratando de distúrbios neurológicos, alguns estudos destacam a importância de se investigar o quadro de vitamina B12 em transtornos psiquiátricos como a depressão. Estudo realizado por Fábregas et al. (2011) relatou caso de uma paciente com depressão refratária ao tratamento com antidepressivos que melhorou somente após a detecção e o tratamento da deficiência de vitamina B12. A paciente apresentou uma dosagem sérica de 41 pg/mL. O tratamento consistiu em quatro doses intramusculares de 5.000 UI. Os exames laboratoriais foram repetidos, havendo normalização dos níveis de vitamina B12 e do hemograma. Paciente apresentou remissão completa dos sintomas depressivos e evoluiu para redução da dose dos medicamentos até suspensão completa. Neste estudo também demonstrou que a concentração de vitamina B12 eram extremamente baixas e que o seu tratamento interferiu diretamente no quadro depressivo.

Ainda falando de distúrbios neurológicos, já há relatos de que a deficiência crônica de vitamina B12 pode estar relacionada com a Doença de Alzheimer. A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência na população idosa. (Kumar, et al., 2022; Lauer et al., 2022).

O tratamento preconizado para a paciente sempre foi planejado de forma a restabelecer parâmetros normais em curto espaço de tempo. Por isso que nunca cogitado o tratamento por via oral. Se a paciente tem dieta normal e não absorve da dieta, sugere-se que o mesmo ocorreria com a administração oral da vitamina B12. Estudos demonstram que a eficácia da administração oral é semelhante a administração intramuscular mas são dados não conclusivos (Vidal-Alaball et al., 2005; Wang et al., 2018).

Em se tratando de efeitos adversos do tratamento, a bula da via intramuscular relata dor e irritação no local da injeção, enjoo, vômitos, diarreia, dor abdominal, transpiração excessiva, batimentos cardíacos acelerados, coceira, urticária, acne, lesões da pele inflamadas. A bula da via sublingual relata anorexia, náuseas, vômitos e *rash* cutâneo. A paciente não apresentou efeitos adversos e teve uma boa adesão ao tratamento aos dois tipos de vias de administração. No entanto, a via intramuscular pode ser um obstáculo já que algumas pessoas podem apresentar fobia na aplicação do fármaco.

Por fim, os dois tratamentos utilizados por vias diferentes se mostram eficazes, porém o tratamento por via intramuscular foi mais efetivo (dosagem mais elevada de vitamina B12) do que o tratamento por via sublingual. Eficácia não é o mesmo que efetividade. Eficácia está relacionada com a produção do efeito terapêutico em condições clínicas controladas como por exemplo os ensaios clínicos controlados. Já a efetividade está relacionada com a produção do efeito terapêutico nas condições usuais da prática clínica. Pode ser avaliada por meio de estudos observacionais da prática real (Marley, 2000). Os dois tratamentos são válidos, no entanto, deve-se considerar a possibilidade de prolongar o tratamento por via sublingual (quando este for prescrito) para ser mais efetivo.

5. Considerações Finais

A investigação da deficiência de vitamina B12 é uma conduta importante na avaliação dos pacientes, já que o diagnóstico precoce pode evitar distúrbios neurológicos e hematológicos, bem como proporcionar melhor qualidade de vida.

O tratamento deve ser individualizado e que se obtenha a melhor resposta farmacológica assim como uma boa adesão do paciente. O melhor tratamento para a paciente do caso relatado foi por via intramuscular. O acompanhamento deve ser contínuo para evitar maiores complicações. O médico sempre deve considerar na prescrição as condições econômicas dos pacientes na escolha da via de administração já que a via sublingual da vitamina B12 é mais cara e também é necessário considerar a forma farmacêutica que é ofertada no sistema público brasileiro.

Sugerem-se estudos futuros de acompanhamento de outros casos de deficiência de vitamina B12 e tratamento utilizado em populações específicas como vegetarianos, veganos e idosos e a ocorrência de sintomas de ansiedade e depressão.

Referências

- Benfica, M. E., Lovato, E. C. W., D'orsi, E., & França, V. F. (2022). Sintomas depressivos e níveis séricos das vitaminas B12 e folato em idosos de Florianópolis/SC – Estudo Epifloripa Idoso. *Research, Society and Development*, 11(4), e9811427090. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27090>
- Bensky, M. J., Ayalon-Dangur, I., Ayalon-Dangur, R., Naamany, E., Gafter-Gvili, A., Koren, G., & Shiber, S. (2019). Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Delivery and Translational Research*, 9(3), 625–630. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-00613-y>
- Brescoll, J., & Daveluy, S. (2015). A Review of Vitamin B12 in Dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology*, 16(1), 27–33. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0107-3>
- Fábregas, B. C., Vitorino, F. D., & Teixeira, A. L. (2011). Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 60(2), 141–143. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200010>
- Futterleib, A., & Cherubini, K. (2005). Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Scientia Medica*, 15(1), 74–78.
- Gontijo, B., Rocha, D. M., & Flor, E. M. (2008). Relatos de caso: seu papel em um periódico médico. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 83(6), 561–565.
- Kumar, R. R., Singh, L., Thakur, A., Singh, S., & Kumar, B. (2022). Role of Vitamins in Neurodegenerative Diseases: A Review. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 21(9), 766–773. <https://doi.org/10.2174/187152732066621119122150>

- Langan, R. C., & Goodbred, A. J. (2017). Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *American Family Physician*, 96(6), 384–389. <https://doi.org/10.1097/00129300-200206000-00001>
- Lauer, A. A., Grimm, H. S., Apel, B., Golobrodska, N., Kruse, L., Ratanski, E., & Grimm, M. O. W. (2022). Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/biom12010129>
- Marley, J. (2000). Efficacy, effectiveness, efficiency. *Australian Prescriber*, 23(6), 114–115.
- Menegardo, C. S., Friggi, F. A., Santos, A. D., Devens, L. T., Tieppo, A., & Morelato, R. L. (2020). Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 23(2), 1–8. <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200022>
- Miller, J. W. (2018). Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in Nutrition*, 9(4), 511S-518S. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy023>
- Orhan Kiliç, B., Kiliç, S., Şahin Eroğlu, E., Gül, E., & Belen Apak, F. B. (2021). Sublingual methylcobalamin treatment is as effective as intramuscular and peroral cyanocobalamin in children age 0–3 years. *Hematology*, 26(1), 1013–1017. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2010877>
- Paniz, C., Grotto, D., Schmitt, G. C., Valentini, J., Schott, K. L., Pombum, V. J., & Garcia, S. C. (2005). Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 41(5), 323–334. <https://doi.org/10.1590/s1676-24442005000500007>
- Parente, R., de Oliveira, M. A. P., & Celeste, R. K. (2010). Relatos e Série de Casos na Era da Medicina Baseada em Evidência. *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery*, 3(2), 67–70.
- Pawlak, R., Lester, S. E., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(5), 541–548. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.46>
- Pelling, M. M., Kimura, S. T., Han, E. J., & Shin, Y. M. (2022). Severe Vitamin B12 Deficiency Presenting as Pancytopenia, Hemolytic Anemia, and Paresthesia: Could Your B12 Be Any Lower? *Cureus*, 14(9), 10–14. <https://doi.org/10.7759/cureus.29225>
- Riley, D. S., Barber, M. S., Kienle, G. S., Aronson, J. K., von Schoen-Angerer, T., Tugwell, P., & Gagnier, J. J. (2017). CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *Journal of Clinical Epidemiology*, 89, 218–235. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
- Rush, E. C., Katre, P., & Yajnik, C. S. (2014). Vitamin B12: One carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(1), 2–7. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.232>
- Shipton, M. J., & Thachil, J. (2015). Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical Medicine*, 15(2), 145–150. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>
- Stabler, S. P., & Allen, R. H. (2004). Vitamin B12 Deficiency as a Worldwide Problem. *Annual Review of Nutrition*, 24(1), 299–326. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440>
- Tuğba-Kartal, A., & Çağla-Mutlu, Z. (2020). Comparison of Sublingual and Intramuscular Administration of Vitamin B12 for the Treatment of Vitamin B12 Deficiency in Children. *Revista de Investigacion Clinica*, 72(6), 380–385. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000208>
- Viana, A. da S. T., Santos, L. S. dos, Pasqualotto, M. F., Ferreira, T. R. L., & Placido, G. R. (2022). Você sabia que a falta de vitamina B12 pode desencadear doenças neurológicas? *Research, Society and Development*, 11(3), 1–11. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26712>
- Vidal-Alaball, J., Butler, C. C., Cannings-John, R., Goringe, A., Hood, K., McCaddon, A., & Papaioannou, A. (2005). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>
- Wang, H., Li, L., Li, Q., Song, Y., Th, L., Wang, H., & Th, L. (2018). Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), 1–56. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3>