v.7, n.3, 2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

# O SUBDIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: COMO OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DISTORCEM AS ESTIMATIVAS DE PREVALÊNCIA — REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

## *THE UNDERDIAGNOSIS OF VITAMIN B12 DEFICIENCY IN PRIMARY HEALTH CARE: HOW DIAGNOSTIC CRITERIA DISTORT PREVALENCE ESTIMATES — A SYSTEMATIC REVIEW OF OBSERVATIONAL STUDIES*

## *SUBDIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 EN ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD: CÓMO LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DISTORSIONAN LAS ESTIMACIONES DE PREVALENCIA — UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES*

Gabriela Braga Santos[1], Sônia Mara Gusmão Costa[2]

e737307
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i3.7307

PUBLICADO: 03/2026

**RESUMO**

A deficiência de vitamina B12 é condição frequente e subdiagnosticada em adultos e idosos na atenção primária à saúde, associada a repercussões hematológicas, neurológicas e neuropsiquiátricas. A apresentação clínica inespecífica e critérios diagnósticos variáveis ampliam a heterogeneidade das estimativas de prevalência e retardam a identificação dos casos. Objetivo: analisar prevalência e subdiagnóstico dessa deficiência em adultos acompanhados na APS entre 2020 e 2025. Metodologia: revisão sistemática conforme PRISMA 2020, com busca nas bases PubMed e LILACS usando descritores controlados e termos livres sobre vitamina B12, atenção primária, prevalência e subdiagnóstico. Incluíram-se estudos observacionais publicados nesse período com adultos ≥18 anos. Após identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, 26 estudos compuseram a amostra final, embora heterogeneidade metodológica e escassez nacional limitassem comparações. Resultados: prevalências variaram de <1% a >40% conforme população, idade e critérios adotados. Formas subclínicas elevaram valores combinados acima de 50% em alguns cenários. Observou-se aumento com envelhecimento e associação com dietas restritivas, insegurança alimentar e uso crônico de metformina. Evidências indicaram subdiagnóstico relevante pela ausência de sintomas específicos, baixa suspeição clínica e dependência exclusiva da dosagem sérica total. Conclusão: a deficiência é frequente e subdiagnosticada na APS, sobretudo em idosos, exigindo rastreamento, diagnóstico precoce e manejo clínico baseado em evidências. Também recomenda-se padronizar critérios laboratoriais complementares como ácido metilmalônico e homocisteína para maior acurácia diagnóstica, além de capacitar profissionais da atenção primária quanto ao reconhecimento precoce dessa condição silenciosa e potencialmente reversível, reduzindo complicações neurológicas, cognitivas e funcionais futuras. Estudos brasileiros recentes são necessários para fortalecer evidências locais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Deficiência de vitamina B12. Atenção Primária à Saúde. Prevalência. Subdiagnóstico. Idoso.

***ABSTRACT***

*Vitamin B12 deficiency is frequent and underdiagnosed among adults and older adults in primary health care, associated with hematological, neurological, and neuropsychiatric outcomes.*

[1] Residente 2 de Medicina da Família e Comunidade – FAMENE, João Pessoa - PB, Brasil.
[2] Médica em Medicina da Família e Comunidade – FAMENE, João Pessoa - PB, Brasil.

**ISSN: 2675-6218 - RECIMA21**

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

*Nonspecific presentation and variable diagnostic criteria contribute to heterogeneous prevalence estimates and delayed identification. Objective: To analyze the prevalence and underdiagnosis of vitamin B12 deficiency in adults in primary care between 2020 and 2025. Methods: This systematic review followed the PRISMA 2020 checklist. Searches were conducted in PubMed and LILACS using descriptors and free terms related to vitamin B12, primary care, prevalence, and underdiagnosis. Observational studies with adults ≥18 years were included. After identification, screening, eligibility, and inclusion, 26 studies composed the final sample, although methodological heterogeneity and scarcity of national studies limited comparisons. Results: Prevalence ranged from <1% to >40% according to population, age, and criteria. When subclinical or borderline states were considered, combined prevalence exceeded 50% in several settings. A consistent increase with aging was observed, with associations with restrictive diets, food insecurity, and chronic metformin use. Evidence showed substantial underdiagnosis due to nonspecific symptoms, low clinical suspicion, and reliance mainly on total serum vitamin B12. Conclusion: Vitamin B12 deficiency is frequent and underdiagnosed in primary care, especially among older adults, reinforcing the need for systematic screening, early diagnosis, and evidence-based management. Standardizing markers such as methylmalonic acid and homocysteine may improve diagnostic accuracy. Training professionals to recognize this reversible condition can reduce neurological and cognitive complications. Brazilian studies are needed to strengthen locally applicable evidence.*

***KEYWORDS:*** *Vitamin B12 Deficiency. Primary Health Care. Prevalence. Underdiagnosis. Older Adults.*

***RESUMEN***
*Vitamin B12 deficiency is frequent and underdiagnosed among adults and older adults in primary health care, linked to hematological, neurological, and neuropsychiatric outcomes. Nonspecific presentation and variable diagnostic criteria contribute to heterogeneous prevalence estimates and delayed identification. Objective: To analyze the prevalence and underdiagnosis of vitamin B12 deficiency in adults in primary care between 2020 and 2025. Methods: This systematic review followed the PRISMA 2020 checklist. Searches were conducted in PubMed and LILACS using descriptors and free terms related to vitamin B12, primary care, prevalence, and underdiagnosis. Observational studies with adults ≥18 years were included. After identification, screening, eligibility, and inclusion, 26 studies composed the final sample, although methodological heterogeneity and scarcity of national studies limited comparisons. Results: Prevalence ranged from <1% to >40% according to population, age, and criteria. When subclinical or borderline states were considered, combined prevalence exceeded 50% in several settings. A consistent increase with aging was observed, associated with restrictive diets, food insecurity, and chronic metformin use. Evidence showed substantial underdiagnosis due to nonspecific symptoms, low clinical suspicion, and reliance mainly on total serum vitamin B12. Conclusion: Vitamin B12 deficiency is frequent and underdiagnosed in primary care, especially among older adults, reinforcing the need for systematic screening, early diagnosis, and evidence-based management. Standardizing markers such as methylmalonic acid and homocysteine may improve diagnostic accuracy. Training professionals to recognize this reversible condition can reduce neurological and cognitive complications. Brazilian studies are needed to strengthen locally applicable evidence for practice.*

***PALABRAS CLAVE:*** *Deficiencia de vitamina B12. Atención Primaria de Salud. Prevalencia. Falta de diagnóstico. Adultos mayores.*

## INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina B12 constitui um problema clínico e epidemiológico relevante na atenção primária à saúde, especialmente entre adultos e idosos, apresentando elevada


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

heterogeneidade nas estimativas de prevalência entre diferentes populações e contextos assistenciais. Estudos recentes demonstram que a prevalência pode variar desde valores inferiores a 1% em adultos aparentemente saudáveis até proporções superiores a 40% em determinados cenários de atenção primária, a depender do perfil populacional avaliado, do contexto socioeconômico e do critério diagnóstico empregado.[1–3] Quando considerados estados subclínicos ou deficiência funcional, esses percentuais podem ser substancialmente mais elevados, ultrapassando 50% em populações específicas.[4,5]

O envelhecimento destaca-se como um dos principais determinantes da deficiência de vitamina B12, com aumento progressivo da prevalência ao longo do ciclo vital. Evidências indicam que, enquanto adultos jovens apresentam taxas relativamente baixas, populações idosas e muito idosas concentram prevalências significativamente mais elevadas, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes.[6,7] Em idosos aparentemente saudáveis, alterações nos níveis séricos de vitamina B12 e de biomarcadores funcionais têm sido observadas de forma consistente, sugerindo que a deficiência pode permanecer silenciosa por longos períodos.[5]

Aspectos nutricionais e socioeconômicos exercem papel central na determinação da deficiência. Populações expostas à insegurança alimentar ou a padrões alimentares restritivos, como dietas vegetarianas ou com baixo consumo de produtos de origem animal, apresentam maior risco de hipovitaminose B12.[8–10] Evidências adicionais sugerem efeito protetor do consumo regular de laticínios em idosos, reforçando a importância da alimentação como determinante modificável no contexto da atenção primária.[11]

Além dos fatores nutricionais, o uso crônico de metformina tem sido amplamente reconhecido como fator de risco independente para a deficiência de vitamina B12. Estudos conduzidos em populações da atenção primária e geriátricas demonstram associação significativa entre uso prolongado do fármaco, especialmente em doses elevadas, e redução dos níveis séricos de vitamina B12.[12–14] Tal achado é particularmente relevante diante da alta prevalência de diabetes mellitus tipo 2 em idosos acompanhados nesse nível de atenção.

Apesar da elevada frequência e da presença de fatores de risco bem estabelecidos, a deficiência de vitamina B12 permanece amplamente subdiagnosticada na atenção primária. Uma parcela expressiva dos indivíduos com deficiência bioquímica confirmada apresenta-se assintomática ou com manifestações clínicas inespecíficas, como fadiga, fraqueza e alterações cognitivas sutis, frequentemente atribuídas ao envelhecimento fisiológico ou a outras comorbidades crônicas.[15]

Ademais, a variabilidade nos métodos diagnósticos impacta de forma substancial a identificação dos casos, com diferenças significativas nas estimativas de prevalência conforme o biomarcador utilizado, seja a vitamina B12 total, a holotranscobalamina ou marcadores funcionais como o ácido metilmalônico e a homocisteína.[16–19]

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A ausência de protocolos sistematizados de rastreamento, o custo e a limitada disponibilidade de biomarcadores funcionais, aliados à baixa suspeição clínica em pacientes sem anemia ou alterações hematológicas evidentes, configuram barreiras importantes ao diagnóstico oportuno na atenção primária.[20]

Tal cenário é particularmente preocupante diante da associação consistente entre deficiência de vitamina B12 e desfechos neurológicos e psiquiátricos, incluindo comprometimento cognitivo e depressão, com impacto potencialmente significativo sobre a funcionalidade e a qualidade de vida dos idosos.[21–23]

No Brasil, apesar da ampla cobertura da atenção primária, são escassos os estudos recentes que avaliem de forma sistemática a prevalência e o subdiagnóstico da deficiência de vitamina B12 nesse nível de atenção, configurando uma lacuna relevante na literatura nacional.

Diante desse contexto, o presente estudo é orientado pela seguinte pergunta norteadora: *"Qual é a prevalência e o grau de subdiagnóstico da deficiência de vitamina B12 em adultos e idosos acompanhados na atenção primária à saúde entre 2020 e 2025?"* Nesse sentido, o estudo tem como objetivo geral analisar a prevalência e as evidências de subdiagnóstico da deficiência de vitamina B12 em adultos e idosos acompanhados na atenção primária à saúde, considerando os diferentes critérios diagnósticos utilizados e suas implicações nas estimativas epidemiológicas.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura de estudos observacionais, de abordagem qualitativa e descritiva. O processo de seleção, rastreabilidade e apresentação dos estudos foi relatado de acordo com as recomendações do checklist PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), utilizado como guia de transparência metodológica.

A pergunta norteadora foi estruturada com base na estratégia PICO, considerando como população (P) adultos e idosos (≥18 anos), como interesse (I) a prevalência da deficiência de vitamina B12 e o subdiagnóstico dessa condição, sem grupo de comparação (C), por se tratar de estudo de prevalência, e como desfechos (O) as estimativas de prevalência e evidências de subdiagnóstico. A pergunta estabelecida foi: "Qual é a prevalência e o grau de subdiagnóstico da deficiência de vitamina B12 em adultos e idosos acompanhados na atenção primária à saúde entre 2020 e 2025?".

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed (MEDLINE) e LILACS, selecionadas por sua relevância na produção científica em saúde e abrangência de estudos relacionados à atenção primária e contextos comunitários. Foram utilizados descritores controlados dos vocabulários MeSH e DeCS, combinados a termos livres, por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os descritores empregados foram: "Vitamin B12 Deficiency", "Cobalamin Deficiency", "Primary Health Care", "Primary Care", "Prevalence", "Underdiagnosis", "Aged" e "Adults". A


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

estratégia de busca combinada utilizada no PubMed foi: ("Vitamin B12 Deficiency" OR "Cobalamin Deficiency") AND ("Primary Health Care" OR "Primary Care") AND ("Prevalence" OR "Underdiagnosis") AND ("Adults" OR "Aged"). A aplicação dessa estratégia resultou na identificação inicial de 500 registros, sendo 300 provenientes do PubMed e 200 do LILACS.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, de forma cega, nas etapas de triagem e elegibilidade. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor, garantindo rigor metodológico e reprodutibilidade do processo.

Após a remoção de registros duplicados, permaneceram 450 artigos únicos para a etapa de triagem. Procedeu-se à triagem por títulos e resumos, na qual 324 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos, restando 126 artigos para leitura na íntegra. Na etapa de elegibilidade, esses textos completos foram analisados detalhadamente, sendo 100 excluídos por inadequação metodológica ou por não apresentarem dados pertinentes, resultando em 26 estudos que compuseram a amostra final da revisão sistemática.

Foram incluídos estudos observacionais publicados entre 2020 e 2025 com o objetivo de contemplar evidências contemporâneas, refletindo mudanças recentes nos critérios diagnósticos, maior disponibilidade de biomarcadores funcionais e transformações na organização da atenção primária à saúde, especialmente após a pandemia de COVID-19, que impactou o acesso aos serviços e a realização de exames laboratoriais, envolvendo população adulta (≥18 anos), que apresentassem dados de prevalência da deficiência de vitamina B12 e descrição dos critérios diagnósticos utilizados, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídas revisões narrativas, diretrizes sem dados primários, estudos exclusivamente pediátricos ou gestacionais e artigos que não apresentassem dados de prevalência ou descrição metodológica adequada.

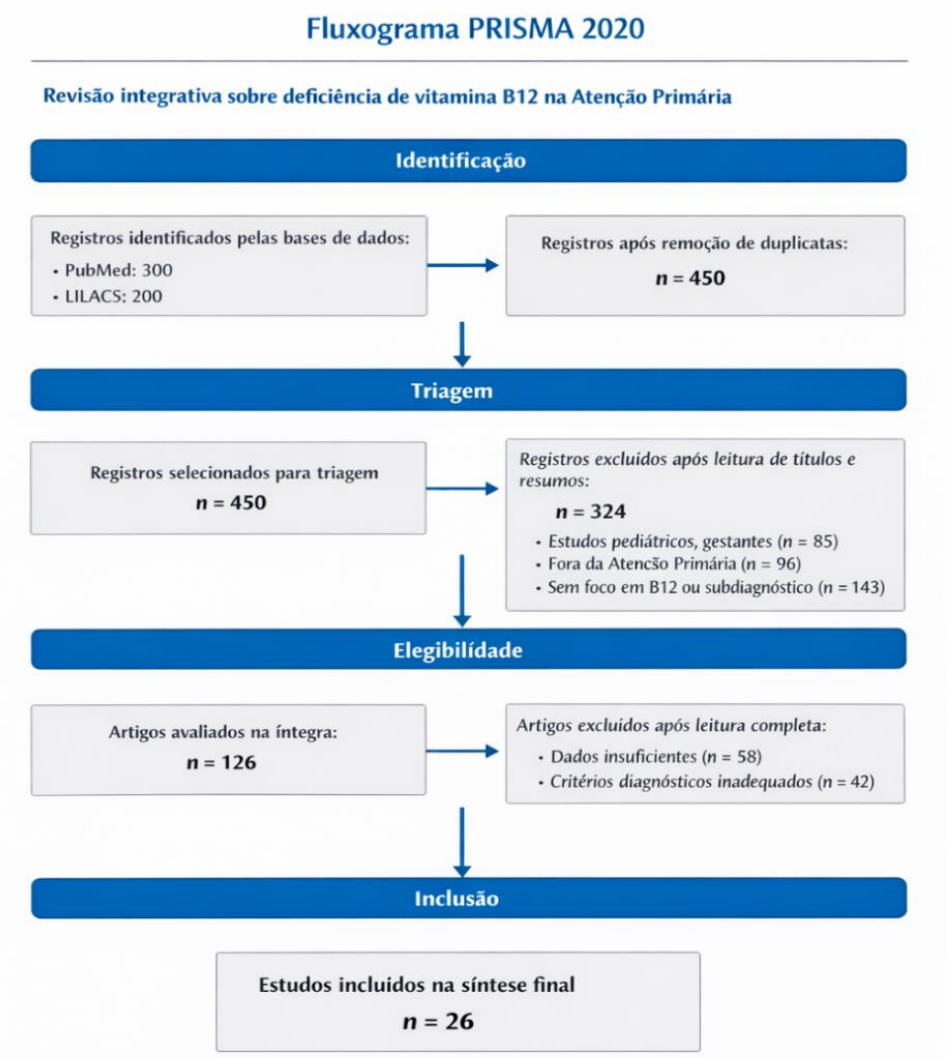
Embora a pergunta norteadora esteja centrada na atenção primária à saúde, observou-se escassez de estudos conduzidos exclusivamente nesse cenário. Dessa forma, optou-se metodologicamente por incluir pesquisas realizadas em contextos comunitários, ambulatoriais, hospitalares e bases de dados populacionais, por refletirem condições epidemiológicas e clínicas diretamente aplicáveis à prática da atenção primária. Essa decisão permitiu compreender o fenômeno da deficiência de vitamina B12 sob uma perspectiva epidemiológica ampliada.

A extração dos dados foi realizada por meio de instrumento padronizado previamente elaborado, contemplando informações centrais sobre população, cenário assistencial, critérios diagnósticos, estimativas de prevalência e evidências de subdiagnóstico, além de demais características metodológicas relevantes dos estudos. A síntese dos achados foi conduzida de forma qualitativa e descritiva, buscando identificar padrões de prevalência, fatores associados e evidências consistentes de subdiagnóstico da deficiência de vitamina B12.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada com base no instrumento JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical-Sectional Studies, adaptado conforme o


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

delineamento de cada pesquisa, considerando esses mesmos núcleos de análise e demais aspectos metodológicos pertinentes.




Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que a maioria dos estudos apresentou qualidade metodológica moderada a alta. Estudos conduzidos em cenários ambulatoriais, comunitários e de atenção primária demonstraram melhor descrição do cenário assistencial, critérios diagnósticos mais robustos e maior controle de fatores de confusão.

Por outro lado, investigações baseadas em bancos de dados secundários ou conduzidas em ambiente hospitalar frequentemente apresentaram limitações quanto à descrição do cenário e ao manejo de variáveis confundidoras, aspectos considerados na interpretação crítica dos achados desta revisão.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Cada estudo foi classificado como **S (sim)** ou **N (não)** para cada critério.

**Tabela 1.** Avaliação da qualidade metodológica (JBI)

| Estudo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Qualidade Global |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Waheed 2025 (Paquistão APS) | S | S | S | S | N | N | S | S | Alta |
| Alshomar 2023 (Arábia Saudita) | S | N | S | S | N | N | S | S | Moderada |
| Aguilar-Navarro 2023 (México) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Kacperczyk 2024 (Polônia) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Huang 2022 (Canadá) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Sundarakumar 2021 (Índia rural) | S | S | S | S | N | N | S | S | Moderada |
| Jarquin Campos 2020 (Suíça) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Nielsen 2022 (Escandinávia) | S | N | S | S | S | S | S | S | Moderada |
| Makwana 2020 (Índia hospitalar) | S | S | S | S | N | N | S | S | Moderada |
| Sharda 2024 (Índia) | S | S | S | S | S | N | S | S | Moderada |
| Haddad 2020 (EUA/Canadá) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Ramírez-Villalobos 2025 (México) | S | N | S | S | S | S | S | S | Moderada |
| Styszyński 2021 (Polônia) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Das 2020 (Índia) | S | S | S | S | N | N | S | S | Moderada |
| Åsberg 2025 (Noruega) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Parente 2024 (EUA banco de dados) | S | N | S | S | S | S | S | S | Moderada |
| Vargas-Uricoechea 2023 (Colômbia) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Dastidar 2022 (Índia hospitalar) | S | S | S | S | N | N | S | S | Moderada |

**ISSN: 2675-6218 - RECIMA21**

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peixoto 2024 (Portugal APS) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Hoteit 2024 (Líbano) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Cao 2023 (China) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Abu-Shanab 2020 (Jordânia) | S | N | S | S | N | N | S | S | Moderada |
| DeepakKumar 2020 (Índia) | S | N | S | S | N | N | S | S | Moderada |
| Sands 2024 (NICE/BMJ) | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |

Com o objetivo de sistematizar e tornar comparáveis as principais características metodológicas dos estudos incluídos, elaborou-se a tabela a seguir. Nela, são sintetizadas informações essenciais relacionadas ao desenho do estudo, ambientação, localização geográfica, tamanho da amostra, faixa etária e disponibilidade do texto completo, permitindo uma visão panorâmica da diversidade de cenários, populações e contextos assistenciais contemplados na revisão. Essa organização facilita a compreensão da heterogeneidade metodológica presente entre os estudos e subsidia a interpretação crítica dos resultados apresentados posteriormente.

| **Estudo** | **Texto completo recuperado?** | **Desenho do Estudo** | **Ambientação** | **Localização Geográfica** | **Tamanho da Amostra** | **Faixa etária** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Fakhrunnisa Waheed *et al.,* 2025 | Sim | Seção transversal | Clínicas de atenção primária | Karachi, Paquistão | 252 | Adultos, mediana de 46 anos |
| A. Alshomar et al., 2023 | Não | Retrospectiva | Centro único | Arábia Saudita | 8,365 | Adultos |
| S. Aguilar-Navarro *et al.,* 2023 | Sim | Seção transversal | Hospital terciário | Cidade do México | 241 | ≥60 anos, média 81,4 |


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | Texto completo recuperado? | Desenho do Estudo | Ambientação | Localização Geográfica | Tamanho da Amostra | Faixa etária |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Justyna Kacperczyk *et al.*, 2024 | Sim | Coorte retrospectiva | Clínica ambulatorial geriátrica | Polônia | 698 | >70 anos |
| H. Huang *et al.*, 2022 | Não | Coorte | Baseado na comunidade | Quebec, Canadá | 1,230-1,463 | 67-84 anos |
| J. Sundarakumar *et al.*, 2021 | Sim | Coorte prospectiva | Baseado na comunidade | Índia rural | 1,648 | ≥45 anos |
| Araceli Jarquin Campos *et al.*, 2020 | Sim | Coorte retrospectiva | Encaminhamentos laboratoriais | Suíça | 11,833 | Mediana de 56 anos |
| S. Nielsen *et al.*, 2022 | Não | Seção transversal | Não especificado | Não especificado | 115,245 | Não especificado |
| D. Makwana *et al.*, 2020 | Sim | Seção transversal | Baseado em hospitais | Ahmedabad, Índia | 103 | >50 anos |
| Mayuri Rastogi Sharda *et al.*, 2024 | Sim | Seção transversal | Hospital de cuidados primários a terciários | Grande Noida, Índia | 400 | 18-60 anos |

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | Texto completo recuperado? | Desenho do Estudo | Ambientação | Localização Geográfica | Tamanho da Amostra | Faixa etária |
|---|---|---|---|---|---|---|
| E. Haddad *et al.*, 2020 | Sim | Seção transversal | Clínicas comunitárias | EUA e Canadá | 785 | 29-94 anos |
| M. Ramírez-Villalobos *et al.*, 2025 | Não | Seção transversal | Levantamento nacional | México | 1,197 | Mulheres de 20 a 49 anos |
| A. Styszyński *et al.*, 2021 | Sim | Seção transversal | Levantamento nacional | Polônia | 3,452 | >64 anos |
| B. Das *et al.*, 2020 | Sim | Retrospectiva | Baseado em hospitais | Mumbai, Índia | 310 | 2-85 anos |
| Sara G. Aguilar-Navarro *et al.*, 2023 | Sim | Seção transversal | Hospital terciário | Cidade do México | 241 | ≥60 anos |
| Arne Åsberg *et al.*, 2025 | Sim | Seção transversal | Pacientes ambulatoriais | Noruega | 4,379 | 2-105 anos |
| D. J. Parente *et al.*, 2024 | Não | Seção transversal | Banco de dados nacional | EUA | 8,989 | 18-88 anos |

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | Texto completo recuperado? | Desenho do Estudo | Ambientação | Localização Geográfica | Tamanho da Amostra | Faixa etária |
|---|---|---|---|---|---|---|
| H. Vargas-Uricoechea *et al.*, 2023 | Sim | Seção transversal | Baseado na comunidade | Colômbia | 4,699 | ≥18 anos |
| Rinini Dastidar *et al.*, 2022 | Sim | Retrospectiva | Baseado em hospitais | Índia | 100 | Adultos |
| Ana Flávia Gomes dos Santos *et al.*, 2025 | Sim | Análise | Não aplicável | Brasil | Não aplicável | Não aplicável |
| Bruno Peixoto *et al.*, 2024 | Sim | Seção transversal | Medicina de família | Portugal | 79 | 38-92 anos |
| Maha Hoteit *et al.*, 2024 | Sim | Seção transversal | Múltiplos centros | Líbano | 449 | 18-64 anos |
| T. Cao *et al.*, 2023 | Não | Seção transversal | Estudo multiprovincial | China | 2,174 | Média de 63 anos |
| Amer Abu-Shanab *et al.*, 2020 | Não | Seção transversal | Não específicado | Jordânia | 485 | Adultos |

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | Texto completo recuperado? | Desenho do Estudo | Ambientação | Localização Geográfica | Tamanho da Amostra | Faixa etária |
|---|---|---|---|---|---|---|
| P. DeepakKumar *et al.*, 2020 | Não | Seção transversal | Não específicado | Não específicado | 100 | Adultos |
| Toby Sands *et al.*, 2024 | Sim | Diretriz/Revisão | Foco em atenção primária | Reino Unido e EUA | Não aplicável | Adultos e idosos |

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

A maioria dos estudos incluídos utilizou desenhos transversais, com tamanhos de amostra variando de 79 participantes no estudo de medicina familiar portuguesa até 115.245 pacientes na análise da Nielsen et al. A representação geográfica abrange o Sul da Ásia (Paquistão, Índia), Oriente Médio (Arábia Saudita, Jordânia, Líbano), América Latina (México, Colômbia), Europa (Polônia, Portugal, Noruega, Suíça), América do Norte (EUA, Canadá) e Leste Asiático (China). Apenas três estudos confirmaram explicitamente os ambientes de atenção primária: o estudo paquistanês realizado em clínicas de medicina familiar e interna, o estudo polonês em clínica geriátrica ambulatorial e o estudo português em medicina de família. Vários estudos se basearam em hospitais terciários, coortes comunitárias ou bancos de dados nacionais.

Existia uma heterogeneidade substancial na forma como a deficiência de vitamina B12 era definida entre os estudos, complicando as comparações diretas de prevalência.

| Estudo | Corte de Deficiência | Categoria Subclínica/ Borderline | Biomarcadores adicionais | Correções aplicadas |
|---|---|---|---|---|
| Fakhrunnisa Waheed *et al.*, 2025 | <200 pg/mL | 200-399 pg/mL (insuficiência) | Nenhum | Nenhum |

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | Corte de Deficiência | Categoria Subclínica/ Borderline | Biomarcadores adicionais | Correções aplicadas |
|---|---|---|---|---|
| S. Aguilar-Navarro *et al.*, 2023 | ≤200 pg/mL | 201-400 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| Justyna Kacperczyk *et al*., 2024 | ≤191 pg/mL | 191-300 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| H. Huang *et al*., 2022 | <221 pmol/L | Não especificado | Razão MMA/creatinina urinária >2 µmol/mmol | Nenhum |
| J. Sundarakumar *et al.,* 2021 | <200 pg/mL | Não especificado | Nenhum | Nenhum |
| Araceli Jarquin Campos *et al.,* 2020 | Índice 4cB12 <-1,5 | 4cB12 -0,5 a -1,5 | HoloTC, MMA, homocisteína | Nenhuma mencionada |
| S. Nielsen *et al.,* 2022 | P-MMA >0,43 ou >0,75 µmol/L | Não especificado | Plasma MMA | Correção do eGFR |
| D. Makwana *et al*., 2020 | ≤187 pg/mL | 188-299 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| Mayuri Rastogi Sharda *et al.,* 2024 | ≤150 pg/mL | 151-200 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| E. Haddad *et al.,* 2020 | <148 pmol/L | Não especificado | MMA, homocisteína, holoTC | Ajuste da creatinina |
| A. Styszyński *et al.,* 2021 | <186 pg/mL (ROC) | Não especificado | Nenhum | Nenhum |

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | Corte de Deficiência | Categoria Subclínica/ Borderline | Biomarcadores adicionais | Correções aplicadas |
|---|---|---|---|---|
| B. Das *et al.*, 2020 | B12 ativa <20,6 pmol/L | Não especificado | Nenhum | Nenhum |
| Arne Åsberg *et al.*, 2025 | Baseado em CDI | Não especificado | MMA | MMA100 ajustado por eGFR |
| D. J. Parente *et al.*, 2024 | <300 pg/mL | Não especificado | Nenhum | Nenhum |
| H. Vargas-Uricoechea *et a*l., 2023 | <200 pg/mL | 200-299 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| Rinini Dastidar *et al.*, 2022 | B12 total <300 pg/mL; B12 ativa <34 pg/mL | Não especificado | Homocisteína | Nenhum |
| Bruno Peixoto *et al.,* 2024 | <300 pg/mL | 200-300 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| Maha Hoteit *et al.,* 2024 | <200 pg/mL | 200-300 pg/mL | Nenhum | Nenhum |
| T. Cao *et al.*, 2023 | <148 pmol/L (bioquímico) | 148-258 pmol/L com tHcy ≥14 µmol/L | Homocisteína total | Exclusão por disfunção renal |
| Amer Abu-Shanab *et al.*, 2020 | <125 pg/mL | Não especificado | Nenhum | Nenhum |

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

O corte sérico mais comumente utilizado para B12 foi <200 pg/mL, usado em estudos no Paquistão, México, Índia, Colômbia e Líbano. No entanto, alguns estudos empregaram limiares mais conservadores de <300 pg/mL, enquanto outros usaram cortes mais baixos, como <187 pg/mL ou


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

até <125 pg/mL para a população jordaniana. O uso de biomarcadores funcionais variou consideravelmente, com apenas seis estudos incorporando ácido metilmalônico (MMA) e quatro utilizando holotranscobalamina. Dois estudos aplicaram correções para a função renal ao interpretar os níveis de MMA, o que é metodologicamente importante, dado que a redução da função renal eleva a MMA independentemente do status de B12.

As taxas de prevalência relatadas demonstraram heterogeneidade marcada entre populações, faixas etárias e critérios diagnósticos utilizados.

| **Estudo** | **População** | **Prevalência de Deficiência** | **Prevalência Subclínica/ Borderline** | **Prevalência combinada** |
|---|---|---|---|---|
| Fakhrunnisa Waheed *et al*., 2025 | Adultos paquistaneses | 48% | Não é reportado separadamente | 48% |
| A. Alshomar *et al.,* 2023 | Adultos sauditas | 11,46% | Não reportado | 11,46% |
| S. Aguilar-Navarro *et al.,* 2023 | Idoso mexicano (≥60 anos) | 17,8% | 39,8% | 57,6% |
| Justyna Kacperczyk *et al*., 2024 | Geriátrico polonês (>70 anos) | 13,3% | 29,4% | 42,7% |
| H. Huang *et al.,* 2022 | Idoso canadense (67-84 anos) | 10.1-12.7% | 21,8-32,5% (baixo soro) | Até 32,5% |
| J. Sundarakumar *et al.,* 2021 | Adultos indígenas rurais | 42,3% | Não reportado | 42,3% |
| S. Nielsen *et al*., 2022 | População mista | 9,6% (9,0% ajustado) | Não reportado | 9.0-9.6% |
| D. Makwana *et al*., 2020 | Idoso indiano (>50 anos) | 43,7% | 17,5% | 61,2% |

**ISSN: 2675-6218 - RECIMA21**
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | População | Prevalência de Deficiência | Prevalência Subclínica/ Borderline | Prevalência combinada |
|---|---|---|---|---|
| Mayuri Rastogi Sharda *et al.*, 2024 | Adultos indianos (18-60 anos) | 16% | 84% (insuficiente) | 100% (todos tinham B12 <200) |
| M. Ramírez-Villalobos *et al.*, 2025 | Mulheres mexicanas (20-49 anos) | 37,2% | 30,6% | 67,8% |
| B. Das *et al.*, 2020 | Idades mistas indianas | 17,42% | Não reportado | 17,42% |
| Arne Åsberg *et al.*, 2025 | Adultos noruegueses | >5% (idade >60 anos) | Não reportado | >5% |
| H. Vargas-Uricoechea *et al.*, 2023 | Adultos colombianos | 17,8% (no geral); 56,8% (T2DM) | 19,3% | 37,1% (no geral) |
| Rinini Dastidar *et al.*, 2022 | Adultos indianos | 59% (total de B12); 28,8% (B12 ativa) | Não reportado | Variável por método |
| Bruno Peixoto *et al.*, 2024 | Diabéticos portugueses em metformina | 25,3% | Não reportado | 25,3% |
| Maha Hoteit *et al.*, 2024 | Adultos libaneses | 23% | 38,1% | 61,1% |
| T. Cao *et al.*, 2023 | Adultos chineses hipertensos | 0,7% (bioquímico); 13,3% (metabólico) | 11,5% (excluindo rin) | 14% |

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

| Estudo | População | Prevalência de Deficiência | Prevalência Subclínica/ Borderline | Prevalência combinada |
|---|---|---|---|---|
| Toby Sands *et al.,* 2024 | Adultos do Reino Unido/EUA | 3% (idades 20-39 anos); ~20% (idade ≥85 anos) | Não reportado | Dependente da idade |

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

As estimativas de prevalência variaram de apenas 0,7% para deficiência bioquímica em adultos chineses hipertensos até 61,2% de deficiência combinada em idosos indianos. Ao incorporar categorias subclínicas ou borderline, a carga aumentou substancialmente, atingindo 67,8% em mulheres mexicanas e 61,1% em adultos libaneses. O resumo da diretriz NICE relatou que a prevalência aumentou de 3% em adultos de 20 a 39 anos para aproximadamente 20% em pessoas com 85 anos ou mais nas populações do Reino Unido/EUA.

**Padrões de prevalência relacionados à idade**

Um achado consistente em todos os estudos foi o aumento da prevalência de deficiência dependente da idade. A coorte canadense demonstrou que 21,8-32,5% dos adultos entre 67 e 84 anos apresentavam baixa vitamina B12 sérica. Na população idosa mexicana (idade média 81,4 anos), 17,8% apresentavam deficiência absoluta e 39,8% tinham deficiência subclínica. O estudo colombiano encontrou prevalência significativamente maior em pessoas com ≥60 anos (p=0,000). Dados norueguês estimam que mais de 5% dos indivíduos acima de 60 anos são afetados. O Estudo de Saúde Adventista constatou que a prevalência elevada de MMA plasmática aumentou de 3,9% em pessoas de 19 a 39 anos para 5,1% em pessoas de 40 a 59 anos, e 15,9% em pessoas com mais de 60 anos.

**Diferenças de gênero**

Os padrões de gênero foram inconsistentes entre os estudos. Na Arábia Saudita, pacientes do sexo feminino apresentaram níveis médios de vitamina B12 mais baixos do que os homens. O estudo colombiano encontrou prevalência significativamente maior de deficiência em mulheres. No entanto, adultos chineses hipertensos mostraram que homens apresentavam maior prevalência de deficiência metabólica de B12 (15,8% vs. 10,4% em mulheres). O estudo indiano sobre depressão mostrou que 68,5% dos participantes eram do sexo feminino e, na população libanesa, 68,6% dos participantes com deficiência eram do sexo feminino.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Variações regionais e dietéticas**

As populações sul-asiáticas apresentavam consistentemente altas taxas de deficiência: 42,3% nas zonas rurais da Índia, 43,7% em idosos indianos e 48% em pacientes paquistaneses de atenção primária. Essas altas taxas coincidiram com padrões alimentares predominantemente vegetarianos e baixo status socioeconômico. Em contraste, adultos chineses hipertensos apresentaram deficiência bioquímica relativamente menor (0,7%), embora a deficiência metabólica tenha sido mais comum, com 13,3%. As populações do sul da China apresentaram níveis mais altos de B12 do que as populações do norte.

**Fatores de risco para deficiência de vitamina B12**

| Estudo | Medicação | Associação | Significância estatística |
|---|---|---|---|
| Justyna Kacperczyk *et al.*, 2024 | Metformina | Associado à deficiência | P = 0,009 |
| Justyna Kacperczyk *et al.,* 2024 | IBPs | No association | P = 0,53 |
| H. Vargas-Uricoechea *et al.,* 2023 | Metformina >1 g/dia | Maior prevalência de deficiência | P = 0,001 |
| Bruno Peixoto *et al.,* 2024 | Metformina ≥500 mg/dia | Associado à deficiência | P = 0,041 |
| Mayuri Rastogi Sharda *et al.,* 2024 | Metformina >1000 mg/dia | 59,4% dos participantes deficientes | Associação significativa |
| D. J. Parente *et al.,* 2024 | Metformina | Nenhum efeito significativo | mOR 1,05, P = 0,59 |
| Fakhrunnisa Waheed *et al.,* 2025 | Metformina/IBPs | Sem associação significativa | P > 0,05 |

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

A metformina surgiu como um fator de risco significativo em vários estudos. O estudo geriátrico polonês constatou que a ingestão de metformina esteve significativamente associada à

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

deficiência de B12 (P=0,009). O estudo colombiano relatou deficiência substancialmente maior em diabéticos com metformina, com razão de chances de 9,1 (IC 95%: 7,5-10,9), especialmente aqueles que recebiam doses superiores a 1 grama diário. O estudo de medicina familiar portuguesa identificou doses mínimas de 500 mg por dia e exposição mínima de um ano como associadas à deficiência. No entanto, o estudo do banco de dados All of Us dos EUA não encontrou efeito significativo da metformina (mOR 1,05, IC 95% 0,88-1,25, P=0,59), sugerindo efeitos dependentes da população.

**Fatores dietéticos e socioeconômicos**

O estudo de coorte canadense demonstrou efeitos protetores do maior consumo alimentar de B12, especialmente de fontes de laticínios. Comparando o quintil mais alto com o menor da ingestão total de B12, as razões de probabilidade para deficiência foram 0,38 (IC 95% 0,18-0,79, tendência p=0,006). Da mesma forma, a ingestão de B12 derivada de laticínios mostrou OR 0,35 (IC 95% 0,17-0,73, p-trend=0,003) para deficiência. Notavelmente, nenhuma associação foi observada com a B12 proveniente de fontes de carne.

A insegurança alimentar surgiu como um fator de risco independente. O estudo dos EUA constatou que a insegurança alimentar estava associada aos níveis de B12 <300 pg/mL (mOR 1,24, IC 95% 1,01-1,51, P=0,037). O estudo libanês identificou indivíduos com insegurança alimentar como tendo OR 2,145 por ingestão inadequada de B12, enquanto indivíduos desempregados (OR=1,806) e aqueles com baixa diversidade alimentar (OR=3,034) também apresentavam risco aumentado.

Dietas vegetarianas estiveram consistentemente associadas ao risco de deficiência. A população rural indiana, com dietas predominantemente vegetarianas ou ovovegetarianas, apresentou uma deficiência de 42,3%. O Estudo de Saúde Adventista relatou que 15,2% dos veganos tinham ingestão de B12 abaixo de 2,0 µg/dia, em comparação com 10,6% em lacto-ovo-vegetarianos e 6,5% em não vegetarianos. No estudo paquistanês, a redução do consumo de leite (72% deficiente) e o consumo pouco frequente de carne vermelha (49,6% deficiente) foram significativamente associados à deficiência.

**Condições médicas**

O diabetes mellitus tipo 2 apresentou forte associação com deficiência no estudo colombiano: a prevalência foi de 56,8% (IC 95%: 52,5-61,0%) em pacientes com DT2 contra 12,7% (IC 95%: 11,7-13,8%) naqueles sem T2DM. Outras associações incluíram infecção por H. pylori e gastrite crônica atrófica multifocal. O estudo jordaniano identificou dores de cabeça recorrentes, azia e doença úlcera péptica como fatores de risco.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Evidências de subdiagnóstico**

Múltiplas linhas de evidência sugerem um subdiagnóstico substancial de deficiência de vitamina B12 em ambientes de atenção primária.

**Discrepância entre métodos de teste**

Um achado marcante do estudo comparativo indiano demonstrou que as estimativas de prevalência variam dramaticamente dependendo do marcador diagnóstico utilizado: deficiência de 59% baseada no total de B12 versus 28,8% baseada nas concentrações ativas de B12. O estudo observou que 20,6% dos pacientes podem ser classificados erroneamente usando B12 ativa, enquanto 36,02% podem ser classificados incorretamente usando B12 total. Isso sugere que a escolha do teste diagnóstico influencia substancialmente a identificação do caso.

Quando a correção da eGFR foi aplicada às medições de MMA, 6% dos pacientes inicialmente classificados como deficientes em B12 foram reclassificados como não deficientes. Entre aqueles com eGFR <60 mL/min, 33,6-44,8% foram reclassificados como não deficientes, dependendo do limite de decisão da MMA utilizado. Isso indica potencial superdiagnóstico em pacientes com função renal reduzida quando MMA não corrigida é utilizada.

**Apresentação de sintomas não específicos**

O estudo paquistanês de atenção primária constatou que sintomas comuns de fadiga (79,5%), fraqueza muscular (73,2%) e dormência/formigamento (69%) estavam frequentemente presentes em pacientes com deficiência, mas o estudo destacou que sintomas inespecíficos e complexidade na detecção sugerem subdiagnóstico. O estudo indiano sobre B12 ativa relatou que 71,18% dos participantes com vitamina B12 total reduzida não apresentaram sintomas clínicos, indicando uma grande população assintomática.

A revisão brasileira enfatizou que os sintomas neuropsiquiátricos muitas vezes não são inicialmente atribuídos à deficiência de B12, com barreiras como baixa suspeita diagnóstica em pacientes sem anemia e variabilidade na disponibilidade e custo dos testes. O estudo português observou que os sintomas de deficiência de B12 podem imitar os sintomas do pé diabético, levando a terapias e investigações desnecessárias para outras condições.

**Barreiras para triagem e diagnóstico**

Foram identificadas diversas barreiras que dificultam o diagnóstico adequado da deficiência de vitamina B12 na prática clínica. Observa-se a ausência de rotinas sistemáticas de triagem, frequentemente justificadas por preocupações relacionadas ao custo-benefício dos exames. Além disso, há uma dependência predominante da dosagem sérica de vitamina B12 total, método que pode resultar tanto em falsos positivos quanto em falsos negativos.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Outro fator relevante é a atribuição dos sintomas da deficiência a outras condições clínicas, especialmente em pacientes com doenças crônicas, como o diabetes mellitus, o que reduz a suspeição diagnóstica. Soma-se a isso o custo elevado e a limitada disponibilidade de marcadores funcionais, como o ácido metilmalônico (MMA), que poderiam aumentar a acurácia diagnóstica.

A ausência de sinais hematológicos clássicos, tradicionalmente associados à deficiência, também contribui para a menor suspeita clínica. Por fim, os sintomas considerados clássicos mostram-se pouco confiáveis como indicadores isolados da deficiência, dificultando ainda mais a identificação precoce dos casos.

O estudo polonês sugeriu que os critérios da OMS para deficiências nutricionais podem não levar em conta mudanças relacionadas ao envelhecimento, podendo levar a critérios diagnósticos inadequados em populações mais velhas. O estudo hospitalar indiano recomendou que os médicos mantenham um alto índice de suspeita quando pacientes apresentam queixas neurológicas.

**Apresentações Clínicas**

| Categoria de Sintomas | Sintomas relatados | Estudo |
|---|---|---|
| Constitucional | Fadiga (79,5%), diminuição do apetite, perda de peso | Waheed *et al.,* 2025 |
| Neurologia | Dormência/formigamento (69%), fraqueza muscular (73,2%), problemas de equilíbrio (57,7%) | Waheed *et al.,* 2025 |
| Neurologia | Disestesia distal, ataxia, positividade de signos de Romberg | Makwana *et al.,* 2020 |
| Neurologia | Diminuição da posição/sensação vibratória, hiporeflexia | Peixoto *et al*., 2024 |
| Psiquiatria | Prejuízo cognitivo, depressão | Kacperczyk *et al*., 2024 |
| Psiquiatria | Irritabilidade, depressão | Peixoto *et al.,* 2024 |
| Gastrointestinal | Azia, dispepsia | Sharda *et al.,* 2024 |
| Hematologia | Anemia macrocítica, anemia (52,4%) | Múltiplos estudos |

Fonte: Elaborado pela autora, 2026.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O estudo paquistanês constatou que a diminuição do apetite (p=0,003) e a perda de peso (p=0,010) estiveram significativamente associadas a baixos níveis de B12. Sinais neurológicos mostraram associações significativas no estudo indiano sobre idosos: disestesia distal (p=0,044), ataxia (p=0,002) e positividade dos signos de Romberg (p=0,006) foram mais comuns em pacientes com deficiência.

Notavelmente, o resumo da diretriz NICE indicou que complicações da deficiência de vitamina B12 incluem alterações visuais, parestesia e ataxia. A revisão de Santos et al. enfatizou que os sintomas neurológicos podem não ser totalmente reversíveis, destacando a importância da detecção precoce.

O estudo indiano que analisou a depressão constatou que a deficiência de vitamina B12 foi um preditor independente da depressão, com razão de chances de 5,88 (IC 95% 2,81-12,32), permanecendo significativo após ajuste para variáveis de confusão. O estudo mexicano sobre idosos constatou que aqueles com comprometimento cognitivo leve e demência apresentavam níveis significativamente menores de B12 em comparação com aqueles com cognição normal, após ajuste por idade, gênero e nível educacional (p=0,019).

**Síntese**

A heterogeneidade nas estimativas de prevalência entre os estudos pode ser amplamente explicada por quatro fatores interativos: critérios diagnósticos, características populacionais, padrões alimentares e considerações metodológicas.

**Os critérios diagnósticos explicam grande parte da variação**

Estudos que usaram o *cutoff* mais conservador (<300 pg/mL) relataram taxas de prevalência mais altas do que aqueles que usaram <200 pg/mL, o que, por sua vez, superou aqueles que usaram <148 pmol/L ou <125 pg/mL. Os estudos portugueses e americanos usando <300 pg/mL encontraram 25,3% e associações significativas com insegurança alimentar, respectivamente. Em contraste, o estudo jordaniano que propôs <125 pg/mL como corte funcional classificaria menos indivíduos como deficientes. O estudo chinês demonstra isso claramente: usando critérios bioquímicos (<148 pmol/L), apenas 0,7% apresentavam deficiência, mas usando critérios metabólicos que incorporavam homocisteína, 13,3% apresentavam deficiência.

Quando marcadores funcionais são incorporados, as estimativas de prevalência mudam substancialmente. A abordagem combinada de marcadores (B12 sérico mais MMA) no estudo canadense identificou entre 10,1% e 12,7% com deficiência verdadeira, abaixo dos 21,8-32,5% identificados apenas pela baixa dose sérica de B12. Isso sugere que a B12 sérica sozinha pode superestimar a deficiência em alguns contextos, enquanto pode deixar de fora indivíduos funcionalmente deficientes em outros.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Outrossim, a ampla variação nos critérios diagnósticos adotados pelos estudos incluídos constitui um dos principais achados desta revisão, evidenciando a ausência de consenso na definição laboratorial da deficiência de vitamina B12 e contribuindo diretamente para a heterogeneidade das estimativas de prevalência.

**Padrões geográficos e alimentares criam perfis de risco distintos**

As taxas de prevalência consistentemente altas nas populações do sul da Ásia (42-48% na Índia e Paquistão) *versus* taxas mais baixas nas populações ocidentais (3-20%, dependendo da idade no Reino Unido/EUA) refletem diferenças alimentares, e não apenas variação metodológica. A coorte rural indiana identificou explicitamente as dietas vegetarianas como o principal contribuidor, com baixo *status* socioeconômico limitando a diversidade alimentar. Da mesma forma, a prevalência de 37,2% do estudo mexicano em mulheres, especialmente nas regiões do Sul, atingindo 52,4%, reflete padrões alimentares regionais e fatores econômicos.

A constatação do estudo canadense de que a B12 derivada de laticínios era protetora (OR 0,35) enquanto a B12 derivada de carne não mostrou associação tem implicações importantes: populações com consumo adequado de laticínios podem ser protegidas apesar da ingestão variável de carne, enquanto populações vegetarianas sem fortificação de laticínios enfrentam risco substancialmente elevado.

**Os efeitos relacionados à idade são consistentes, mas a magnitude varia**

Todos os estudos que analisaram os efeitos da idade encontraram prevalência crescente com a idade, mas a magnitude varia conforme a população. Nas populações do Reino Unido/EUA, a prevalência aumenta de 3% entre 20 e 39 anos para 20% aos ≥85 anos — um aumento de 7 vezes. O estudo adventista encontrou 3,9% elevado de MMA entre 19 e 39 anos contra 15,9% aos >60 anos — um aumento de 4 vezes. Esse efeito da idade provavelmente reflete mecanismos de má absorção, acúmulo de medicamentos (particularmente metformina e IBPs) e mudanças nos padrões alimentares. O estudo polonês observou especificamente que os critérios padrão da OMS podem não levar adequadamente em conta as mudanças relacionadas ao envelhecimento na absorção e utilização da B12.

**Os efeitos da metformina dependem da duração, dose e confundimento**

Os achados aparentemente conflitantes sobre metformina—associações significativas em estudos poloneses, colombianos e portugueses versus efeitos nulos em estudos dos EUA e do Paquistão—podem ser conciliados examinando a dose e a duração. O estudo português identificou a exposição mínima de um ano e doses de ≥500 mg/dia como limiares, com duração média de 5,33 anos em pacientes deficientes. O estudo colombiano encontrou risco significativamente maior, especialmente com doses de >1 gramo/dia. Estudos que encontraram efeitos nulos podem ter


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

incluído pacientes com exposição mais curta ou doses menores, ou podem ter controlado inadequadamente a gravidade do diabetes como um confundidor.

**O subdiagnóstico provavelmente é significativo na atenção primária**

As evidências sugerem coletivamente que o subdiagnóstico ocorre por múltiplos mecanismos. Primeiro, a taxa assintomática de 71% em um estudo indica que a maioria dos indivíduos deficientes não apresenta sintomas evidentes que incentivem o teste. Segundo sintomas inespecíficos (fadiga, fraqueza) provavelmente são atribuídos ao envelhecimento, comorbidades ou outras condições antes de considerar a deficiência de B12. Terceiro, a falta de protocolos de triagem rotineiros faz com que os testes sejam reativos, e não preventivos. Quarto, a escolha do teste diagnóstico é substancialmente importante — estudos comparando a B12 total com a B12 ativa encontraram estimativas de prevalência diferentes em 30 pontos percentuais, sugerindo que muitos casos são esquecidos ou mal classificados.

As implicações clínicas são significativas: o dano neurológico da deficiência de B12 pode não ser totalmente reversível, mas o estudo mexicano sobre comprometimento cognitivo constatou que indivíduos com DCL e demência apresentavam níveis significativamente mais baixos de B12, e o estudo sobre depressão constatou que a deficiência previa a depressão de forma independente com chances quase 6 vezes maiores. Essas associações sugerem que a deficiência não diagnosticada pode estar contribuindo para a morbidade evitável em populações de atenção primária.

**Limitações do estudo**

Esta revisão sistemática apresenta limitações relacionadas à escassez de estudos realizados exclusivamente na atenção primária, o que levou à inclusão de pesquisas em diferentes cenários assistenciais, potencialmente limitando a extrapolação direta dos achados para a APS. Observou-se também grande variabilidade nos critérios diagnósticos e nos pontos de corte laboratoriais, dificultando comparações entre as estimativas de prevalência. Além disso, a descrição incompleta do cenário e do método de amostragem em parte dos estudos pode introduzir vieses de seleção, e a ausência de pesquisas brasileiras recentes restringe a aplicabilidade dos resultados à realidade nacional.

**CONSIDERAÇÕES**

A presente revisão sistemática evidencia que a deficiência de vitamina B12 constitui um problema frequente e clinicamente relevante entre adultos e idosos acompanhados na atenção primária à saúde, apresentando ampla variabilidade nas estimativas de prevalência. Tal heterogeneidade decorre, principalmente, das diferenças nos critérios diagnósticos adotados, nos


Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

biomarcadores utilizados, nas características demográficas das populações estudadas e nos contextos socioeconômicos e alimentares avaliados. Observa-se que, quando considerados estados subclínicos ou limítrofes, a magnitude do problema torna-se ainda mais expressiva, reforçando o impacto potencialmente subestimado dessa deficiência nesse nível de atenção

Os achados desta revisão contribuem ao evidenciar o subdiagnóstico como um problema estrutural da prática na atenção primária, fortemente influenciado pelos critérios diagnósticos adotados. A limitação no acesso a biomarcadores funcionais, como o ácido metilmalônico e a holotranscobalamina, bem como a inexistência de protocolos sistematizados de rastreamento, contribuem para a identificação tardia da condição, aumentando o risco de desfechos neurológicos e neuropsiquiátricos potencialmente irreversíveis.

Entre as limitações desta revisão, destacam-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, especialmente quanto aos critérios diagnósticos e aos contextos assistenciais avaliados, a escassez de pesquisas nacionais que abordem a temática no âmbito da atenção primária à saúde e a impossibilidade de realização de uma síntese quantitativa dos achados, fatores que podem limitar a comparabilidade dos resultados e a extrapolação direta das evidências para a realidade brasileira.

Diante disso, torna-se imprescindível o desenvolvimento de estudos observacionais e populacionais recentes no Brasil, com delineamentos robustos e critérios diagnósticos padronizados, que permitam estimar de forma mais precisa a carga da deficiência de vitamina B12 na atenção primária. Investigações futuras devem também explorar a viabilidade de estratégias de rastreamento em grupos de risco, como idosos, pacientes em uso crônico de metformina e indivíduos em situação de vulnerabilidade socioeconômica. O fortalecimento da produção científica nacional nesse campo é fundamental para subsidiar políticas públicas, aprimorar a prática clínica na atenção primária e reduzir os impactos clínicos e funcionais associados ao subdiagnóstico da deficiência de vitamina B12.

## REFERÊNCIAS

1. Cao T, Huang X, Chen P, et al. Distribution and status of vitamin B12 in Chinese adults with hypertension. Precision Nutrition. 2023. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1097/PN9.0000000000000060.

2. Waheed F, Minhaj M, Ghouri N, et al. Risk factors and frequency of vitamin B12 deficiency in primary care patients in Karachi, Pakistan. Journal of Bahria University Medical and Dental College. 2025. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.51985/jbumdc2025546.

3. Hoteit M, Khadra R, Fadlallah Z, et al. Prevalence and trends of low serum vitamin B12 in Lebanese adults in food insecurity context. Nutrients. 2024[Acesso em: 20 fev. 2026];16. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu16020226.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

4. Abu-Shanab A, Zihlif M, Rbeihat MN, et al. Vitamin B12 deficiency among healthy Jordanian adults. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets. 2020. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.2174/1871530320999200831230205.

5. Makwana D, Deepakkumar P, Wadkar P. Vitamin B12 concentrations and clinical spectrum in apparently healthy elderly. Perspectives in Medical Research. 2020. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.47799/pimr.08. 01.10.

6. Styszyński J, Chudek M, Mossakowska K, et al. Causes of anemia in the Polish elderly population: PolSenior study. Cells. 2021. [Acesso em: 20 fev. 2026];10(8). Disponível em: https://doi.org/10.3390/cells10082167.

7. Sundarakumar J, Shahul Hameed SK, Ravindranath V. Burden of vitamin deficiencies in aging rural Indian community. Frontiers in Public Health. 2021. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.707036.

8. Haddad E, Jaceldo-Siegl K, Oda K, Fraser G. Methylmalonic acid associations modified by vegan diet. Current Developments in Nutrition. 2020. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa008.

9. Parente J. Food insecurity associated with vitamin B12 deficiency: All of Us database. Journal of the American Board of Family Medicine. 2024. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230454R1.

10. Huang H, Cohen A, Gaudreau P, et al. Dairy intake and reduced risk of B12 deficiency in elderly. Journal of Nutrition. 2022. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jn/nxac143.

11. Peixoto B, Gonçalves M, Costa D, Gonçalves E. Prevalence of vitamin B12 deficiency in metformin-treated patients. Scripta Medica. 2024. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.5937/scriptamed55-48839.

12. Kacperczyk J, Perdyan A, Kitala-Tańska K, et al. Metformin use as predisposing factor for B12 deficiency. Polish Annals of Medicine. 2024. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.29089/paom/176287.

13. Vargas-Uricoechea H, Nogueira J, Pinzón-Fernández MV, et al. Vitamin B12 status in general and T2DM population. Nutrients. 2023. [Acesso em: 20 fev. 2026];15(10). Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu15102357.

14. ALSHOMAR. Vitamin B12 deficiency without anemia in Saudi Arabia. Egyptian Journal of Haematology. 2023. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ejh.ejh_88_23.

15. Campos AJ, Risch L, Nydegger U, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin and markers. Disease Markers. 2020. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2020/7468506.

16. Das S, Bhatia S, Pal P. Comparison of active B12 and total B12 diagnostic accuracy. 2020. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.5005/jp-journals-10054-0133.

17. Dastidar R, Sikder K. Diagnostic reliability of holotranscobalamin. BMC Research Notes. 2022. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13104-022-06224-8.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

18. Åsberg A, Mikkelsen G, Lian I. New tools to diagnose B12 deficiency. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2025. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1080/00365513.2025.2463084.

19. Sands T, Jawed A, Stevenson E, et al. NICE guideline summary on B12 deficiency. BMJ. 2024. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.q1019.

20. Aguilar-Navarro S, Carbajal-Silva JC, Palacios-Hernández MGI, et al. Vitamin B12 levels and cognitive impairment in elderly. Gaceta Médica de México. 2023. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.24875/gmm.m22000733.

21. Sharda MR, Nandkeoliar M, Sharda AS, et al. Low serum B12 and association with depression. Journal of Public Health Development. 2024. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.55131/jphd/2024/220221.

22. Santos AFG, Honorato PF, Silva MT, et al. Diagnostic approach in neuropsychiatric symptoms. Asclepius International Journal of Scientific Health Sciences. 2025. [Acesso em: 20 fev. 2026]. Disponível em: https://doi.org/10.70779/aijshs.v4i8.277.

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.