



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Gabriela Braga

Papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19: uma revisão de escopo

Florianópolis
2022

Gabriela Braga

Papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19: uma revisão de escopo

Dissertação submetida ao Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Adair Roberto Soares dos Santos (*In memoriam*)

Orientadora: Prof^a Dr^a Fabíola Branco Filippin Monteiro

Coorientadora: Dr^a Dayanne da Silva Borges

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Braga, Gabriela

Papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19:
uma revisão de escopo / Gabriela Braga ; orientador, Prof.
Dr. Adair Roberto Soares dos Santos (In memorian) ,
orientadora, Prof^a Dr^a Fabiola Branco Filippin Monteiro,
coorientadora, Dr^a Dayanne da Silva Borges, 2022.

70 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. vitamina B12. 3. COVID-19. 4.
deficiência. 5. suplementação. I. Soares dos Santos (In
memorian) , Prof. Dr. Adair Roberto . II. Branco Filippin
Monteiro, Prof^a Dr^a Fabiola . III. da Silva Borges, Dr^a
Dayanne . IV. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. V. Título.

Gabriela Braga

Papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19: uma revisão de escopo

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof Leandro José Bertoglio, Dr
Centro de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Santa Catarina

Profª Beatriz Garcia Mendes Borba, Drª
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia

Prof Dr Leandro José Bertoglio
Coordenação do Mestrado Profissional em Farmacologia

Profª Fabíola Branco Filippin Monteiro, Drª
Orientadora

Florianópolis, 2022

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que acreditaram no meu potencial e não me deixaram desistir em meio às dificuldades e em especial ao professor Adair (*In memoriam*), que deu início à esta jornada e não pode seguir até o final.

AGRADECIMENTOS

“É difícil agradecer a todas as pessoas que, de algum modo, fizeram e fazem parte de nossas vidas, por isso, primeiramente agradeço a todos de coração”.

Agradeço aos meus pais, pela determinação e luta, incentivando-me e guiando-me.

Pois, sem eles, não seria o que sou hoje!

Agradeço aos meus irmãos, que sempre me incentivaram e me apoiaram.

Obrigada pela paciência e confiança!

Agradeço ao meu noivo, companheiro de todas as horas, pelo carinho, amor e solidariedade dedicados.

Pela força de sempre!

Agradeço aos demais familiares pelo carinho e incentivo.

Agradeço aos amigos e colegas de trabalho pela paciência e pelo companheirismo de sempre. Pela ajuda, autenticidade e amizade.

Agradeço aos colegas de classe, pela amizade, pelas horas agradáveis e pela força dada por cada um nesta jornada!

Agradeço aos professores, orientadores e coorientadores que com dedicação e paciência, fizeram uma ótima orientação e contribuíram para que este trabalho fosse possível.

E por fim, agradeço a Deus. Que sempre me guiou pelos melhores caminhos. Que me confortou em todas as horas. Que deu o dom da vida e a missão de batalhar e vencer!

Muito Obrigada!

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os estudos recentes têm relacionado o uso da vitamina B12 à infecção da COVID-19, sugerindo que a vitamina poderia sustentar o sistema imunológico diminuindo casos graves de internação e evitando a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Partindo-se destes conceitos, na prática clínica, foi observado um crescimento na procura por suplementação nutricional por usuários de uma farmácia no município de Florianópolis/Brasil, durante o início da pandemia do novo coronavírus. Neste sentido, a necessidade de analisar o quanto este aumento foi significativo e buscar artigos/evidências que pudessem esclarecer o papel da vitamina B12 na infecção pelo SARS-CoV-2 foi relevante. **OBJETIVOS:** Com esta revisão de escopo, pretendeu-se determinar o papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19, a fim de se identificar desfechos clínicos em indivíduos com deficiência vitamina e na vigência ou não de suplementação. Também se pretendeu, a partir da análise dos artigos selecionados, esclarecer porque algumas pessoas reagem de forma diferente frente à infecção por COVID-19 e se a suplementação com a vitamina B12 seria útil nestes casos. **MATERIAS E MÉTODOS:** Buscou-se avaliar a busca por suplementação de vitamina B12 durante a pandemia de COVID-19. Para esta busca foi realizado um levantamento no sistema eletrônico da farmácia em relação às vendas de medicamentos contendo vitamina B12 nos anos de 2019, 2020 e 2021. Ainda, realizou-se uma revisão de literatura do tipo escopo (*scoping review*) sobre a suplementação de vitamina B12 durante a infecção pelo SARS-CoV-2, conduzida a partir da metodologia preconizada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) checklist*. O *software Rayyan* foi utilizado para seleção/armazenamento dos artigos incluídos por dois pesquisadores independentes e os resultados foram sumarizados. **RESULTADOS:** No total, foram identificados 129 registros/artigos e após a seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, um total de 15 estudos foi elegível para inclusão no estudo. A análise dos artigos identificou dois tópicos temáticos principais: a suplementação e a deficiência de vitamina B12 no que se refere à infecções pelo SARS-CoV-2 e sistema imunológico. Um total de 11 estudos abordaram o tema suplementação de vitamina B12 no curso da COVID-19 e seus impactos no tratamento e desfecho de casos graves da doença e quatro artigos abordaram o tema deficiência de vitamina B12. **DISCUSSÃO:** A reposição de vitamina B12, possivelmente, poderia ser a base da terapia em alguns casos graves de COVID-19, pois um dos fatores que mais influenciaram o sistema imunológico dos pacientes analisados foi o estado nutricional. A deficiência de vitamina B12 é um assunto que precisa ser tratado e prevenido diante da atual pandemia do coronavírus. Recomenda-se que sejam abordadas estratégias e métodos para conscientizar a população da importância da boa nutrição e suplementação dos micronutrientes considerados essenciais, especialmente observar os grupos mais suscetíveis. A deficiência de B12 pode ser um fator de risco que pode ser modificável na luta contra o COVID-19.

Palavras-chave: vitamina B12, COVID-19, deficiência, suplementação, revisão de escopo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Recent studies have linked the use of vitamin B12 to COVID-19 infection, suggesting that the vitamin could support the immune system, decreasing severe cases of hospitalization and preventing infection by the SARS-CoV-2 virus. Based on these concepts, in clinical practice, an increase in the demand for nutritional supplementation by users of a pharmacy in the city of Florianópolis/Brazil was observed at the beginning of the new coronavirus pandemic. Therefore, the need to analyze how significant this increase was and look for articles/evidence that could clarify the role of vitamin B12 in SARS-CoV-2 infection was relevant. **AIMS:** With this scoping review, we intended to determine the role of vitamin B12 in the pathophysiology of COVID-19 to identify clinical outcomes in individuals with vitamin D deficiency, and under supplementation. It was also intended, from the analysis of the selected articles, to clarify why some people react differently to COVID-19 infection and whether supplementation with vitamin B12 would be useful in these cases. **MATERIALS AND METHODS:** We sought to evaluate the search for vitamin B12 supplementation during the COVID-19 pandemic. For this search, a survey was carried out in the pharmacy's electronic system concerning sales of medicines containing vitamin B12 in the years 2019, 2020 and 2021. Besides, a scoping review was carried out on supplementation of vitamin B12 during SARS-CoV-2 infection, conducted using the methodology recommended by the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) checklist. Rayyan software was used for the selection/storage of articles included by two independent researchers and the results were summarized. **RESULTS:** In total, 129 records/articles were identified and after selection according to the inclusion and exclusion criteria, a total of 15 studies were eligible for inclusion in the study. Analysis of the articles identified two main thematic topics: vitamin B12 supplementation and deficiency related to SARS-CoV-2 infections and the immune system. A total of 11 studies addressed the topic of vitamin B12 supplementation in the course of COVID-19 and its impacts on the treatment and outcome of severe cases of the disease and four articles addressed the topic of vitamin B12 deficiency. **DISCUSSION:** Vitamin B12 replacement could be the basis of therapy in some severe cases of COVID-19, as one of the factors that most influenced the immune system of the analyzed patients was nutritional status. Vitamin B12 deficiency is a subject that needs to be addressed and prevented in the face of the current coronavirus pandemic. It is recommended that strategies and methods be addressed to make the population aware of the importance of good nutrition and supplementation of micronutrients considered essential, especially in observing the most susceptible groups. B12 deficiency may be a modifiable risk factor in the fight against COVID-19.

Keywords: vitamin B12, COVID-19, deficiency, supplementation, scoping review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura Química da Vitamina B12	15
Figura 2: Processo de absorção da vitamina B12	18
Figura 3: Vendas de uma farmácia comercial em Florianópolis nos anos de 2019, 2020 e 2021.	30
Figura 4: Fluxo de estudo com base no fluxograma de 2020 para novas revisões sistemáticas e de escopo que incluíram pesquisas apenas em bancos de dados e registros	36
Figura 5: Características dos estudos selecionados	37
Figura 6: Distribuição dos tipos de estudos selecionados para o estudo.....	38
Figura 7: Diagrama representativo dos principais temas relacionados aos artigos incluídos. .	43
Figura 8: Principais achados acerca da vitamina B12 relacionados à infecção por COVID-19.	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Causas da deficiência de vitamina B12	20
Tabela 2: Sintomas da deficiência de vitamina B12.....	21
Tabela 3: Alguns medicamentos de administração oral disponíveis no mercado.	24
Tabela 4: Algumas preparações injetáveis disponíveis para venda no território nacional.	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características dos estudos incluídos.	38
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT1R	Receptor de angiotensina 1
CD8+	Linfócito T CD8+
CD4+	Linfócito T CD4+
CDC	<i>Center for Disease Control and Preventions</i>
COVID-19	Doença do Coronavírus
DMB	Vitamina D, Magnésio e Vitamina B12 (composto)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IA	Ingestão Adequada
IFN- γ	Interferon γ (gama)
IRP	Ingestão de Referência da População
IUBMB	<i>International Union of Biochemistry and Molecular Biology</i>
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDR1	Proteína de resistência à múltiplas drogas 1
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
M-Pro	Protease tipo 3-C
mRNA	RNA mensageiro
MS	Metionina Sintase
N7-MTase	(guanina – N7-)- metiltransferase
NF-K β	Fator Nuclear K β (kappa-beta)
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSF	<i>Open Science Framework</i>
PECO	<i>Population, Exposure, Comparision and Outcomes</i>
PICO	<i>Population, Intervention, Control and Outcomes</i>
Plpro	Protease tipo papaína
PRISMA-ScR	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews</i>
qPCR	Ensaio quantitativo de reação em cadeia da polimerase
RdRP	RNA polimerase dependente de RNA
RNA	Ácido ribonucleico

RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real
SAM	S-adenosil-L-metionina
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Novo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
UL	Concentração De Ingestão Superior Tolerável
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VDR	Valores Dietéticos de Referência

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Vitamina B12.....	15
1.1.1	Função da vitamina B12.....	16
1.1.2	Metabolismo	17
1.1.3	Deficiência de vitamina B12.....	19
1.1.4	Diagnóstico da deficiência de Vitamina B12	21
1.1.5	Tratamento da deficiência de vitamina B12.....	22
<i>1.1.5.1</i>	<i>Administração oral.....</i>	<i>23</i>
<i>1.1.5.2</i>	<i>Administração intramuscular</i>	<i>24</i>
1.2	Coronavírus.....	26
1.2.1	Transmissão	27
1.2.2	Sintomas	27
1.2.3	Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2	28
1.2.4	Tratamento e Prevenção da infecção pelo SARS-CoV- 2	28
1.3	Motivação para o estudo	29
2	OBJETIVOS	31
2.1	Objetivo Geral.....	31
2.2	Objetivos Específicos	31
3	MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1	Revisão de escopo – protocolo de construção.....	32
3.1.1	Identificação das questões de pesquisa/motivação do estudo	32
3.1.2	Extração dos dados	34
4	RESULTADOS	35
5	DISCUSSÃO	43
5.1	O impacto da deficiência de vitamina B12 na covid-19 e quais as implicações no curso da doença.	44

5.2	A necessidade de suplementação durante o tratamento da covid-19 e/ou na profilaxia da infecção	46
6	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXO 1 - Checklist PRISMA-ScR para a elaboração da Revisão de Escopo.....	67

1 INTRODUÇÃO

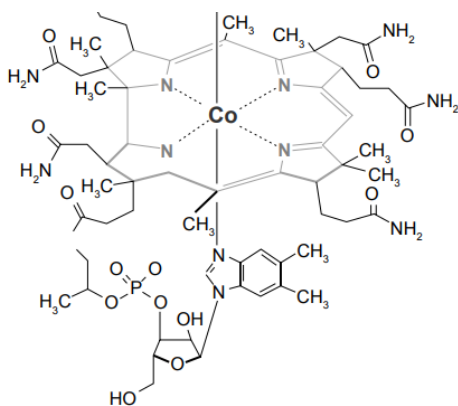
1.1 Vitamina B12

Por volta de 1920, quando Minot e Murphy, durante uma busca pela cura de uma doença até então incurável conhecida como anemia perniciosa, demonstraram poder curar esta anemia através de um fator denominado “fator anti-anemia perniciosa”, que foi encontrado em extratos de fígados. Foi adotada então uma dieta a base destes extratos, o que aumentou a contagem de células vermelhas dos pacientes analisados. Em 1947, através de um concentrado de tecido hepático, Lester Smith e Folkers, cristalizaram um princípio ativo ao qual denominaram vitamina B12 e o descreveram como “um composto cianídrico contendo um átomo de cobalto” (HERRMANN; GEISEL, 2002; PANIZ *et al.*, 2005; BUESING *et al.*, 2019).

A vitamina B12, também chamada de cobalamina, pertence ao grupo das vitaminas do complexo B o qual é constituído pelas vitaminas tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), cobalamina (B12), ácido fólico (B9), ácido pantotênico (B5), biotina (H), colina, inositol e ácido para-aminobenzóico (PABA). Tais compostos são importantes para a síntese de ácidos nucleicos, proteínas e fosfatidilcolina (GAZONI; MALEZAN; SANTOS, 2016).

É uma das mais complexas substâncias, com um peso molecular de 1,355kDa, é formada por um átomo de cobalto que se encontra situado dentro de um anel corrina formando um anel tetrapirrólico de fórmula molecular $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ (Figura 1).

Figura 1: Estrutura Química da Vitamina B12



Fonte: PANIZ *et al.*, 2005

O íon cobalto (III) liga-se a grupamentos que dão origem às formas da vitamina: metila (metilcobalamina), hidroxil (hidroxicobalamina), água (aquacobalamina), cianeto (cianocobalamina) e S-deoxiadenosina (deoxiadenosilcobalamina) (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010; PANIZ *et al.*, 2005).

Quando se refere ao termo vitamina B12, refere-se à hidroxicobalamina ou cianocobalamina, que são as formas manufaturadas pela indústria nas diversas formas farmacêuticas comercializadas atualmente. A forma predominante no soro é a metilcobalamina e no citosol a adenosilcobalamina (KLEE, 2000; FAIRBANKS, 1998 *apud* PANIZ *et al.*, 2005).

A vitamina B12 é sintetizada por algumas bactérias do Reino Archaea e não é sintetizada por plantas ou animais. Desta forma, as fontes de obtenção da vitamina B12 são exclusivamente por meio da dieta na ingestão de produtos de origem animal como carnes, fígado, peixes, leite e ovos. Indivíduos sadios não vegetarianos ou não veganos consomem cerca de 2,4 µg de vitamina B12 ao dia, sendo que apenas 50-60% são absorvidos (SCHEIDER, STROINSKI, 1987 *apud* WATANABE; BITO, 2017).

1.1.1 Função da vitamina B12

A vitamina B12 é importante no processo de produção de glóbulos vermelhos, na função neurológica e na síntese de DNA, sendo cofator para três principais reações no organismo: conversão do ácido metilmalônico em succinil coenzima A (succinil-CoA); conversão de homocisteína em metionina e conversão de 5-metiltetrahidrofolato em tetrahidrofolato (STABLER, 2013; HUNT; HARRINGTON; ROBINSON, 2014; LANGAN; GOODBRED, 2017). A reação que envolve o folato é essencial para uma série de reações de transferência de metila, estando indiretamente envolvida na síntese de nucleotídeos (THAKKAR; BILLA, 2014).

Possui duas formas ativas no organismo, adenosilcobalamina (AdCbl) e metilcobalamina (MeCbl), as quais são formadas através de duas cascatas metabólicas distintas (RANDACCIO *et al.*, 2010; QUADROS, 2010; GHERASIM; LOFGREN; BANERJEE, 2013; THAKKAR; BILLA, 2014).

A AdCbl é a principal forma armazenada nas células, particularmente nas mitocôndrias e é cofator para a enzima metilmalonil-CoA mutase, que catalisa a isomerização de metilmalonil-CoA em succinil-CoA, um componente essencial da via do ácido tricarboxílico do metabolismo de carboidratos. Já a MeCbl, é encontrada no citosol, mas também é

predominantemente encontrada no sangue e em outros fluidos corporais (O'LEARY; SAMMAN, 2010; QUADROS, 2010; MARSH; MELÉNDEZ, 2012; THAKKAR; BILLA, 2014).

A metionina sintase é uma enzima encontrada em humanos e é a principal enzima que utiliza MeCbl como fonte de grupamento metil, participando de reações de metilação em todo o corpo. A metionina é produzida a partir da homocisteína através da adição do grupo metila proveniente da MeCbl. A partir desta reação, o ácido fólico é requerido na forma de 5-metiltetrahidrofolato para devolver à vitamina B12 a sua forma metilada ativa. A metionina desta reação é então convertida em S-adenosilmetionina, que participa de processos tais como a metilação da proteína básica da mielina e síntese de DNA (KIM *et al.*, 1997; RAGSDALE, 2008; BUESING *et al.*; 2019).

1.1.2 Metabolismo

O processo de entrada de cobalamina na célula através da mucosa intestinal se dá através de um mecanismo saturável, que permite que uma quantidade determinada de vitamina proveniente da dieta seja aproveitada, em torno de 1 a 1,5 µg por refeição. Ou seja, se a ingestão é próxima de níveis fisiológicos, a absorção pode chegar a 60% do total ingerido, porém em quantidades superiores, essa absorção pode diminuir para menos de 10% (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010).

O transporte de vitamina B12 nos fluidos corporais extracelulares é dependente de três proteínas transportadoras: haptocorrina (conhecida como proteína R ou transcobalamina I); transcobalamina (conhecida como transcobalamina II) e fator intrínseco. Essas proteínas compartilham a mesma estrutura básica e cada qual carrega uma única molécula de vitamina B12 (NIELSEN *et al.*, 2012).

O fator intrínseco, em humanos, é sintetizado e excretado pelas células parietais do estômago e tem função importante no transporte da vitamina B12 para o receptor do fator intrínseco de B12, o qual é expresso no íleo, nos enterócitos e é responsável pela absorção da vitamina B12 por meio de endocitose. Devido ao papel crítico do fator intrínseco no processo de absorção da vitamina B12, a deficiência do mesmo leva à falta grave da vitamina, o que caracteriza a anemia perniciosa clássica (CASTLE, 1935 *apud* NIELSEN *et al.*, 2012).

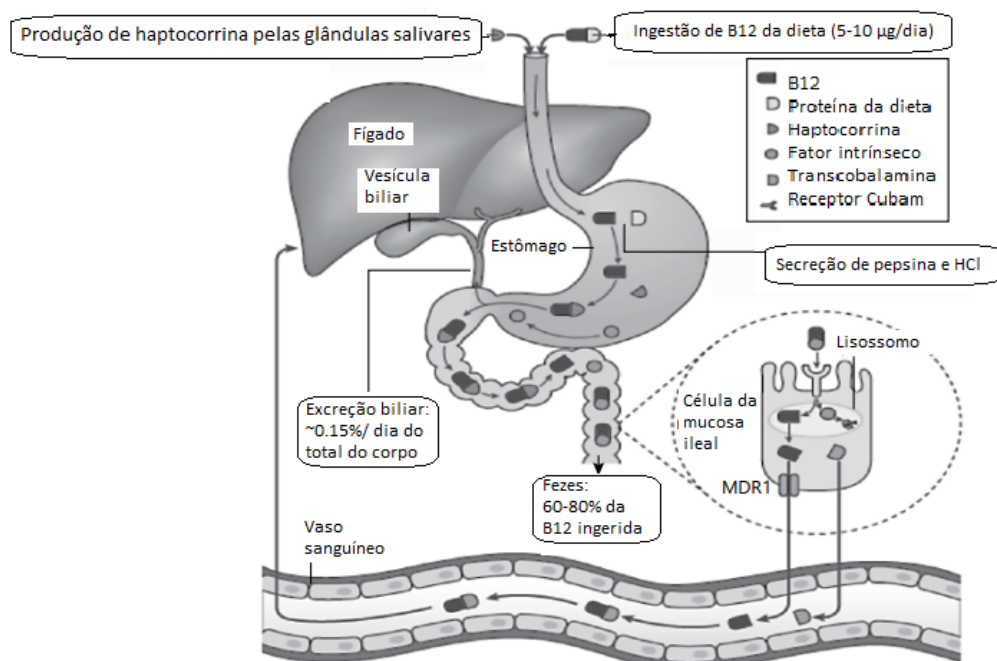
Após a ingestão de alimentos de origem animal, exclusivamente fontes de proteínas, a vitamina B12 é liberada das proteínas do alimento pela ação do ácido clorídrico no estômago,

onde se liga à haptocorrina, secretada na saliva. A degradação da haptocorrina, bem como a alteração do pH no duodeno permitem que a vitamina B12 se ligue ao fator intrínseco e percorra o intestino delgado até o íleo terminal, o qual possui um receptor específico para o fator intrínseco denominado cubam que é um receptor multiligante. O cubam medeia a captação do complexo vitamina B12-fator intrínseco nos enterócitos do íleo distal via endocitose. Através de liberação lisossomal, a vitamina B12 é liberada do enterócito e se liga à transcobalamina. O complexo vitamina B12 – transcobalamina é denominado holotranscobalamina e é a forma de B12 ativa circulante a qual é captada por receptores nas células do corpo. A maior parte é armazenada no fígado e alguma parte é excretada na bile e sofre circulação entero-hepática (CHITTARANJAN, 2020).

A holotranscobalamina interage com determinados receptores celulares e pode se converter em duas coenzimas, uma citosólica, onde forma a metilcobalamina e uma mitocondrial, onde é originada a desoxiadenosilcobalamina a qual se une à metilmalonil-CoA mutase (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010; NIELSEN *et al.*, 2012).

A haptocorrina é altamente glicosilada e expressa em muitos mamíferos. Em humanos, ela está presente em fluidos corporais como plasma, saliva e leite materno. A haptocorrina se difere das outras proteínas transportadoras, pela sua capacidade de se ligar, não somente à vitamina B12, mas em seus análogos, as chamadas formas inativas (QUADROS, 2010; GREEN, 2010; NIELSEN *et al.*, 2012). A figura 2 mostra os mecanismos do processo de absorção da vitamina B12.

Figura 2: Processo de absorção da vitamina B12



Legenda: As proteínas transportadoras: haptocorrina, transcobalamina e fator intrínseco estão envolvidas no transporte e absorção da Vitamina B12. Após ingestão de alimentos ricos em proteínas, a vitamina B12 é liberada destas proteínas por proteólise, onde se liga à haptocorrina no estômago. A degradação da haptocorrina bem como a alteração do pH no duodeno permitem a ligação da vitamina ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais. O complexo vitamina B12-fator intrínseco liga-se ao receptor cubam o qual medeia a captação nos enterócitos do íleo distal. Após a liberação pelo lisossomo, a vitamina B12 é liberada através da membrana basolateral do enterócito pela proteína de resistência à múltiplas drogas 1 (MDR1) e se liga à transcobalamina. Maior parte da vitamina B12 é armazenada no fígado e parte é excretada na bile sofrendo circulação entero-hepática.

Fonte: Traduzido de CHITTARANJAN, 2020.

1.1.3 Deficiência de vitamina B12

Os mecanismos de absorção da vitamina B12 fornecem maneiras pelas quais a deficiência da mesma pode se desenvolver. Como exemplo, temos a anemia perniciosa, onde ocorre a destruição autoimune das células parietais e conseqüentemente o comprometimento da função normal do fator intrínseco (TOH; VAN DRIEL; GLEESON, 1997; DALI-YOUCHEF; ANDRES, 2009; SHIPTON; THACHIL, 2015). Também pode ocorrer por distúrbios congênitos no metabolismo da cobalamina, pela má ingestão de alimentos considerados essenciais em fontes de B12, em pessoas desnutridas, idosas e aquelas com consumo excessivo de álcool (Tabela 1). Sintomas como fadiga, palpitações, palidez ou hiperpigmentação da pele, glossite e infertilidade também foram relatados. Entretanto, a causa mais comum está ligada a má absorção de cobalamina ligada a alimentos. Neste caso, há uma liberação prejudicada de vitamina B12 relacionada aos alimentos da dieta que se dá por uma deficiência na liberação de vitamina B12 pelas proteínas carreadoras, como por exemplo, gastrite, acloridria, gastrectomia, ou o uso de medicamentos que podem diminuir a secreção de ácido clorídrico como os inibidores da bomba de prótons e antiácidos (HUNT; HARRINGTON; ROBINSON, 2014; LANGAN; GOODBRED, 2017).

Infecções por *H.pylori* têm sido sugeridas por participarem na etiologia da deficiência de vitamina B12 e conseqüente anemia perniciosa. Um dos possíveis mecanismos é a destruição das células parietais, as quais são necessárias para a produção do fator intrínseco, que vimos ser

um componente essencial no processo de absorção da vitamina B12 (KAPTAN *et al.*, 2000 *apud* ESSAWI *et al.*, 2008).

Tabela 1: Causas da deficiência de vitamina B12

Baixa ingestão	Vegetarianismo, alcoolismo, má alimentação, desnutrição.
Autoimune	Anemia perniciosa, Síndrome de Sjögren.
Má absorção ligada a alimentos	Atrofia gástrica, gastrite crônica.
Cirúrgica	Ressecção gástrica por obesidade ou câncer, gastrectomia, cirurgia bariátrica por Y em Roux, ressecção ileal.
Má absorção	Insuficiência pancreática, Doença de Chron, acloridria, uso de inibidores da bomba de prótons e antagonistas receptores de histamina, contraceptivos orais, metformina.
Genético	Deficiência de transcobalamina II, Síndrome de Imerslund Grasbeck.

Fonte: Adaptado de DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014; SHIPTON; THACHIL, 2015.

A deficiência de vitamina B12 afeta vários sistemas e os sintomas variam em gravidade podendo ser uma fadiga leve ou até grave comprometimento neurológico (Tabela 2). Uma das manifestações mais comuns é a anemia perniciosa, um tipo de anemia megaloblástica. A supressão da medula óssea afeta potencialmente todas as linhagens celulares na deficiência de vitamina B12, já que esta participa de processos importantes na hematopoiese. A eritropoiese deficiente resultante da deficiência pode desencadear em níveis reduzidos de haptoglobina e níveis elevados de lactato desidrogenase (DALI-YOUCHEF; ANDRES, 2009; STABLER, 2013; HUNT; HARRINGTON; ROBINSON, 2014; DERIN *et al.*, 2016; LANGAN; GOODBRED, 2017).

Tabela 2: Sintomas da deficiência de vitamina B12

Sistema nervoso central	Mielopatia, parestesia, estado mental alterado, defeitos cognitivos, irritabilidade, mania, depressão, perda da propriocepção, atrofia óptica, glossite, incontinência e impotência.
Medula óssea	Hemólise intramedular, síndromes mielodisplásicas.
Sangue periférico	Macrocitose, neutrófilos hipersegmentados, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, diminuição da haptoglobina e LDH e bilirrubina indireta aumentados
Cutâneos	Hiperpigmentação, icterícia

Fonte: Adaptado de ROMAIN *et al.*, 2016; LANGAN; GOODBRED, 2017.

A vitamina B12 é importante para o desenvolvimento, mielinização e manutenção do sistema nervoso central, sua deficiência pode acarretar em uma condição denominada degeneração combinada subaguda como consequência da desmielinização das colunas torácica dorsal e cervical e desmielinização da substância branca cerebral. Clinicamente, os pacientes apresentam distúrbios cognitivos, estados mentais alterados, episódios de mania, depressão, irritabilidade, parestesia, mielopatias e perda de propriocepção. Em casos mais graves, a desmielinização de nervos cranianos e periféricos pode ocorrer e podem apresentar-se como anosmia, parestesia, atrofia óptica, incontinência e impotência (TRUSWEL, 2007 *apud* GILLE; SCHMID, 2015; CHITTARANJAN, 2020).

Mulheres grávidas que apresentam deficiência de vitamina B12 podem levar o feto a defeitos no tubo neural, atraso no desenvolvimento, anemia, ataxia e déficit de crescimento (LANGAN, 2011 *apud* LANGAN; GOODBRED, 2017).

Os níveis de vitamina B12 em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) podem estar diminuídos, especialmente naqueles como traumas graves, queimaduras, pacientes em terapia renal, após cirurgias gástricas, distúrbios do intestino e insuficiência pancreática em idosos (ROMAIN *et al.*, 2016).

1.1.4 Diagnóstico da deficiência de Vitamina B12

O diagnóstico da deficiência de vitamina B12 requer uma análise tanto do estado clínico do paciente quanto dos resultados laboratoriais. Não há um teste “padrão ouro”. De acordo com a Sociedade Britânica de Hematologia, alguns testes devem ser realizados para determinar a

deficiência da vitamina (DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014; SHIPTON; THACHIL, 2015) tais como:

- a) *Cobalamina sérica*: O teste de cobalamina sérica é o teste de diagnóstico inicial para determinar a deficiência de cobalamina. Este teste quantifica as formas ativas e inativas da cobalamina no soro;
- b) *Volume celular médio e exame de esfregaço sanguíneo*: A presença de macrócitos ovais e a identificação de neutrófilos hipersegmentados (> 5% de neutrófilos com cinco ou mais lóbulos) sugere deficiência de cobalamina;
- c) *Homocisteína total plasmática*: é um biomarcador sensível da deficiência de cobalamina e aumenta conforme o curso da doença, entretanto não é específico, pois a homocisteína total plasmática também é elevada na deficiência de vitamina B6 e folato;
- d) *Ácido metilmalônico plasmático*: Concentrações elevadas deste biomarcador sugerem deficiência de cobalamina, mas também não é específico, pois, pacientes com doenças renais, supercrescimento bacteriano do intestino delgado também apresentam níveis elevados de ácido metilmalônico;
- e) *Holotranscobalamina*: é realizado através de um imunoenensaio e pode ser mais específico que os níveis séricos de cobalamina para identificar a deficiência da mesma, já que a holotranscobalamina é uma fração ativa da cobalamina plasmática;
- f) *Exame de medula óssea*: É realizado quando o quadro clínico baseado nos exames laboratoriais não é claro, porém, não é muito utilizado, pois muitos pacientes com deficiência de cobalamina podem não apresentar anormalidades hematológicas.

1.1.5 Tratamento da deficiência de vitamina B12

A necessidade diária de vitamina B12 recomendada é de 2,4 µg/dia. O tratamento pode ser realizado com medicamentos injetáveis intramusculares de cianocobalamina ou medicamentos administrados por via oral. Em média, 10% da dose padrão de 1 mg de cianocobalamina é absorvida, o que permite uma rápida absorção em pacientes com graves deficiências ou sintomas neurológicos (CHITAMBAR, 2006 *apud* ROMAIN *et al.*, 2016; LANGAN; GOODBRED, 2017).

As diretrizes da Sociedade Britânica de Hematologia recomendam a terapia intramuscular de 1000 µg três vezes por semana por duas semanas em indivíduos sem

comprometimento neurológico. Caso haja envolvimento neurológico, as injeções podem ser realizadas até três semanas em dias alternados (DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014; LANGAN; GOODBRED, 2017).

Buesing *et al.* (2019) elaborou uma revisão narrativa de um compilado de recentes estudos em animais e dados de ensaios clínicos sobre a vitamina B12 e seus potenciais mecanismos no tratamento de condições dolorosas. Tais estudos apontam o uso da vitamina B12 nos efeitos de alívio de diversas condições que requerem analgesia (BUESING *et al.*, 2019).

Atualmente, existem diversas formas farmacêuticas para o tratamento de algumas condições de dor crônica, como neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dores lombares e úlceras aftosas (REDMOND, 1957; XU *et al.*, 2013; MAURO, 2000 *apud* BUESING *et al.* 2019; CHIU, 2011 *apud* BUESING *et al.*; 2019). Alguns estudos sugerem a dose de 2 mg de hidroxicoalamina administrada por via oral 3 vezes por dia ou 5 mg de metilcobalamina a cada 2 dias no total de 10 administrações (BUESING *et al.*, 2019; GOLDBERG *et al.*, 2017).

O uso de altas concentrações de vitamina B12 no tratamento da dor se dá por alguns possíveis mecanismos, ainda em estudo, pelos quais a vitamina B12 exerce efeito benéfico, como pela regeneração nervosa, interagindo com a síntese de prostaglandinas e o envolvimento com a síntese de alguns neurotransmissores como a noradrenalina e 5-hidroxitriptamina (BUESING *et al.*, 2019).

1.1.5.1 Administração oral

De forma geral, a dose usual é de 1 mg/dia. Em pacientes com boa absorção enteral, esta dose é suficiente. Após a administração desta dose, cerca de 5 a 40 µg de cobalamina são biodisponíveis no organismo (BERLIN, 1968 *apud* ROMAIN *et al.*, 2016).

No Brasil, a indústria farmacêutica disponibiliza diversas apresentações que variam em dosagem e forma de apresentação e em combinação com outros componentes. A Tabela 3 mostra algumas das formas farmacêuticas orais disponíveis atualmente no mercado.

Tabela 3: Alguns medicamentos de administração oral disponíveis no mercado.

Medicamento	Laboratório	Composição	Apresentação	Concentração
Vitamina B12®	La Sanday	metilcobalamina	Cápsulas	750 mg
Vitamina B12®	Dr. Berger	metilcobalamina	Cápsulas	200 mg
Citoneurin® 5000	Merck	nitrito de tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	Drágeas	100 mg, 100 mg, 5 mg
Dozemast®	Marjan	mecobalamina	Comprimidos	1 mg
Nevrix®	Arese Pharma	nitrito de Tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	Comprimidos	100 mg, 100 mg; 5 mg
Betrat®	Myralis Farma	nitrito de Tiamina, cloridrato de piridoxina, cianocobalamina	Comprimidos	100 mg, 100 mg; 5mg
Etna®	Gross	fosfato dissódico de citidina, trifosfato trissódico de uridina, acetato de hidroxicobalamina	Cápsulas	2,5 mg; 1,5 mg; 1 mg

Fonte: Bulário eletrônico da ANVISA (Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>). Acesso em 15 de fevereiro de 2022.

1.1.5.2 Administração intramuscular

Em pacientes onde a absorção enteral é prejudicada, uma dose de 1 mg intramuscular é utilizada. Algumas preparações utilizam a dose de 5 mg em preparações onde há como alvo o alívio de condições dolorosas (BOLAMAN *et al.*, 2003; ROMAIN *et al.*, 2016).

A Tabela 4 mostra algumas preparações injetáveis disponíveis no mercado atualmente.

Tabela 4: Algumas preparações injetáveis disponíveis para venda no território nacional.

Medicamento	Laboratório	Composição	Concentração
Citoneurin 1000®	Merck	Nitrato de Tiamina, Cloridrato de piridoxina, Cianocobalamina	100 mg; 100mg; 1 mg
Citoneurin 5000®	Merck	Nitrato de Tiamina, Cloridrato de piridoxina, Cianocobalamina	100 mg; 100 mg; 5 mg
Dexacitoneurin®	Merck	Nitrato de Tiamina, Cloridrato de piridoxina, Cianocobalamina Acetato de Dexametasona	100 mg; 100 mg; 5 mg; 4 mg
Dexalgen®	Eurofarma	Cloridrato de Hidroxicobalamina, 21-Fosfato dissódico de Dexametasona, Dipirona sódica	5mg; 1,5 mg; 500mg
Dexaneurin®	Genom	Cianocobalamina, Cloridrato de Piridoxina, Cloridrato de Tiamina, Cloridrato de lidocaína, Fosfato dissódico de dexametasona	0,53 mg; 50 mg; 50 mg; 5,3 mg; 4 mg
Cronobê®	Biolab	Cobalamina cronoativa	5 mg

Fonte: Bulário eletrônico da ANVISA (Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>). Acesso em 15 de fevereiro de 2022.

Além das funções já bem estabelecidas da vitamina B12, estudos mais recentes apontam que ela desempenha um papel muito importante no sistema imunológico, ajudando na produção de glóbulos brancos, podendo atuar como fator imunomodulador e aumentar o número de células T citotóxicas contra infecções virais (TAMURA *et al.* 1999; GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020; BOURBOUR *et al.*, 2020).

Também pode ser usada no tratamento de sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, além disso, também ajuda a manter a função normal dos macrófagos. Estudos também demonstraram alguns efeitos anti-inflamatórios, tais como a regulação do fator nuclear- $\kappa\beta$, um ativador das vias pró- inflamatórias e efeitos na fagocitose e bacteriostase (ROMAIN *et al.* 2016; BOURBOUR *et al.*, 2020).

A boa suplementação de nutrientes, sejam eles provenientes de uma dieta rica em proteínas, vitaminas e minerais ou suplementação farmacológica pode oferecer suporte ao sistema natural de defesa do corpo, aumentando assim a imunidade do indivíduo e protegendo-o contra infecções virais (WATANABE; BITO, 2017). Desta forma, buscou-se identificar o papel da vitamina B12 como adjuvante no combate à atual pandemia do coronavírus.

1.2 Coronavírus

Os coronavírus pertencem a família *Coronaviridae* e são altamente patogênicos, são vírus RNA de fita simples de sentido positivo e envelopados (GORBALENYA *et al.*, 2020; HARRISON; LIN; WANG, 2020).

O gênero Betacoronavírus inclui o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e recentemente o novo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). O SARS-CoV e o MERS foram responsáveis por doenças respiratórias fatais em humanos nos anos de 2002 e 2012 respectivamente, o que os tornou alvos de preocupação pelas autoridades de saúde pública (HU *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; BAKHIET; TAURIN, 2021).

Ao final do ano de 2019, uma nova doença respiratória causou um surto de pneumonia viral na cidade de Wuhan, na China. Tal doença, por ser altamente transmissível, espalhou-se rapidamente tornando-se uma pandemia conhecida como doença de coronavírus 2019 (COVID-19) causada pelo SARS-CoV-2 (HU *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020; HUI *et al.*, 2020).

Possivelmente, a origem da pandemia está ligada a um mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan. O primeiro caso foi reportado na mesma cidade em dezembro de 2019 e seguiu com rápida transmissão de humano para humano em todo o mundo, sendo declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020 (HUI *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2020).

Desde então, até o dia 22 de fevereiro de 2022, de acordo com a OMS (OMS, 2022a), foram reportados cerca de 423 milhões de casos confirmados de COVID-19 no mundo, e quase 6 milhões de mortes (5.878.328). No Brasil, o número de casos confirmados chega a quase 30 milhões e o número de mortos é de aproximadamente 640 mil (BRASIL, 2022a).

Desde o início da pandemia, diversas mutações e variantes do SARS-Cov-2 surgiram em todo o mundo. Mudanças nos hospedeiros, infecções crônicas e indivíduos imunossuprimidos aumentam a frequência e probabilidade do surgimento de novas cepas. Com o surgimento de novas cepas, torna-se motivo de preocupação, podendo modificar a resposta imune e comprometer a eficácia dos tratamentos no combate à pandemia (RAMAN; PATEL; RANJAN, 2021).

1.2.1 Transmissão

Os coronavírus em humanos são transmitidos através de gotículas respiratórias, em aerossóis, e pelo contato direto com superfícies contaminadas (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

A transmissão respiratória foi sugerida através de relatos de pacientes com tosse e achados laboratoriais como opacidades pulmonares em vidro fosco que rapidamente evoluíram para pneumonia grave. A transmissão por gotículas respiratórias foi confirmada pela replicação do SARS-CoV-2 que se aloja tanto no trato respiratório superior quanto no inferior e pelo alto número de casos de contaminação entre humanos em contato próximo que apresentaram sintomas como tosse ativa e espirros (HARRISON; LIN; WANG, 2020; KUJAWSKI *et al.*, 2020).

1.2.2 Sintomas

No geral, os coronavírus de resfriado comum causam sintomas leves, entretanto, a infecção por coronavírus altamente patogênicos, no caso do SARS-CoV-2, tende a causar sintomas mais graves, que são semelhantes à influenza, porém, podem evoluir para desconforto respiratório agudo, pneumonia, insuficiência renal e morte (KSIAZEK *et al.*, 2003; GUERY *et al.*, 2013; HARRISON; LIN; WANG, 2020; WANG *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020).

Os sintomas mais comumente observados são febre, tosse, dor de cabeça, dor de garganta, mialgia e fadiga intensa. Também foram observados sintomas como diarreia, náuseas, vômitos, dores abdominais, perda de olfato e paladar. Apesar dos sintomas serem intensos, as condições de saúde dos pacientes geralmente são leves podendo tornar-se graves em indivíduos portadores de doenças subjacentes como doenças cardiovasculares, diabetes e doença pulmonar crônica (TIAN *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; HARRISON; LIN; WANG, 2020; PASCARELLA *et al.*, 2020; ALSHARIF; QURASHI, 2021; WEE, 2021).

Anteriormente achava-se que a COVID-19 grave era restrita à população idosa e aqueles com comorbidades. Atualmente, sabe-se que a doença pode afetar também os mais jovens e crianças, como mostram os números de casos atuais (ZHANG *et al.*, 2021; SELVA *et al.*, 2021).

1.2.3 Diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2

A maioria dos testes realizados para diagnosticar a infecção pelo SARS-CoV-2 é baseada em ensaios quantitativos de reação em cadeia da polimerase (qPCR), os quais detectam RNA viral com alta sensibilidade (MINA; ANDERSEN, 2021).

Testes virais e testes de antígenos são utilizados para diagnosticar infecção atual e assim, cuidar do manejo do paciente e podem ser utilizados como triagem a fim de reduzir a transmissão (RAI *et al.*, 2021; CDC, 2022).

De acordo com as recomendações da *Food and Drug Administration* (FDA), os testes são realizados em amostras de *swab* nasal da região nasofaríngea ou amostras de sangue. Os testes podem ser:

- a) Testes de diagnóstico: detectam partes do vírus. Podem ser usados para diagnosticar a infecção e incluem testes moleculares e testes de antígeno;
- b) Testes de sorologia/anticorpos: detectam anticorpos, IgM ou IgG para o vírus SARS-CoV-2. Não são usados para diagnosticar infecção atual;
- c) Testes para manejo de pacientes: detecção de biomarcadores relacionados à inflamação. Usados para auxiliar nas decisões de manejo de pacientes.

1.2.4 Tratamento e Prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2

Até o momento, não há uma terapia antiviral totalmente eficaz para tratar a infecção pelo SARS-CoV-2. As terapias atuais são baseadas na progressão da doença. As terapias antivirais têm sido testadas em estudos clínicos, como o remdesivir e favipiravir com resultados limitados e controversos, sendo no geral, recomendados para casos graves (QOMARA *et al.*, 2021; YAMAKAWA *et al.*, 2021; OZSUREKCI *et al.*, 2021) que poderiam ter maior efeito no curso da doença.

As terapias imunossupressoras também têm se mostrado eficazes em algumas situações graves como os glicocorticoides (MARTINEZ-GUERRA *et al.*, 2021; MORITA *et al.*, 2022) e os anticorpos monoclonais como o tocilizumabe também estão sendo utilizados em casos graves em pacientes idosos (DUARTE-MILLÁN *et al.*, 2021; MERT *et al.*, 2021).

Os esforços têm se concentrado na prevenção da doença através de vacinas que possam impedir ou amenizar a entrada do vírus nas células. As vacinas em estudo são principalmente

as que são à base de proteínas, além das vacinas de ácidos nucleicos, vírus inativados e atenuados e vetores virais (FERNANDES *et al.*, 2022). De acordo com a OMS, atualmente, estão em estudo clínico 145 candidatas a vacina e 195 vacinas estão sendo avaliadas em estudos pré-clínicos (OMS, 2022b). Apesar do avanço das infecções, com o uso das vacinas houve significativamente diminuição do número de infecções e mortes no Brasil (ESTOFOLETE *et al.*, 2022) e em todo o mundo (SRITIPSUKHO *et al.*, 2022; MCLAUGHLIN *et al.*, 2022).

A cobertura vacinal mundial de acordo com a OMS em 22 de fevereiro de 2022 contabilizava 10.407.359.583 doses aplicadas (OMS, 2022c) e no Brasil somam-se mais de 380.000 doses aplicadas (BRASIL, 2022b).

Embora as vacinas tenham se mostrado muito eficazes no controle da pandemia, a luta por melhores tratamentos e condições dos pacientes tem sido intensa ao longo da pandemia. A relação entre sistema imunológico e nutrição é bem estabelecida (LI; WU, 2021; DING *et al.*, 2022), tanto que uma atenção maior vem sendo dada à nutrição e suplementação vitamínica, concluindo que uma alimentação saudável pode otimizar a função do sistema imunológico e assim, proteger o indivíduo de infecções, incluindo a infecção pelo novo coronavírus (MORAIS *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2021; JONES *et al.*, 2021).

1.3 Motivação para o estudo

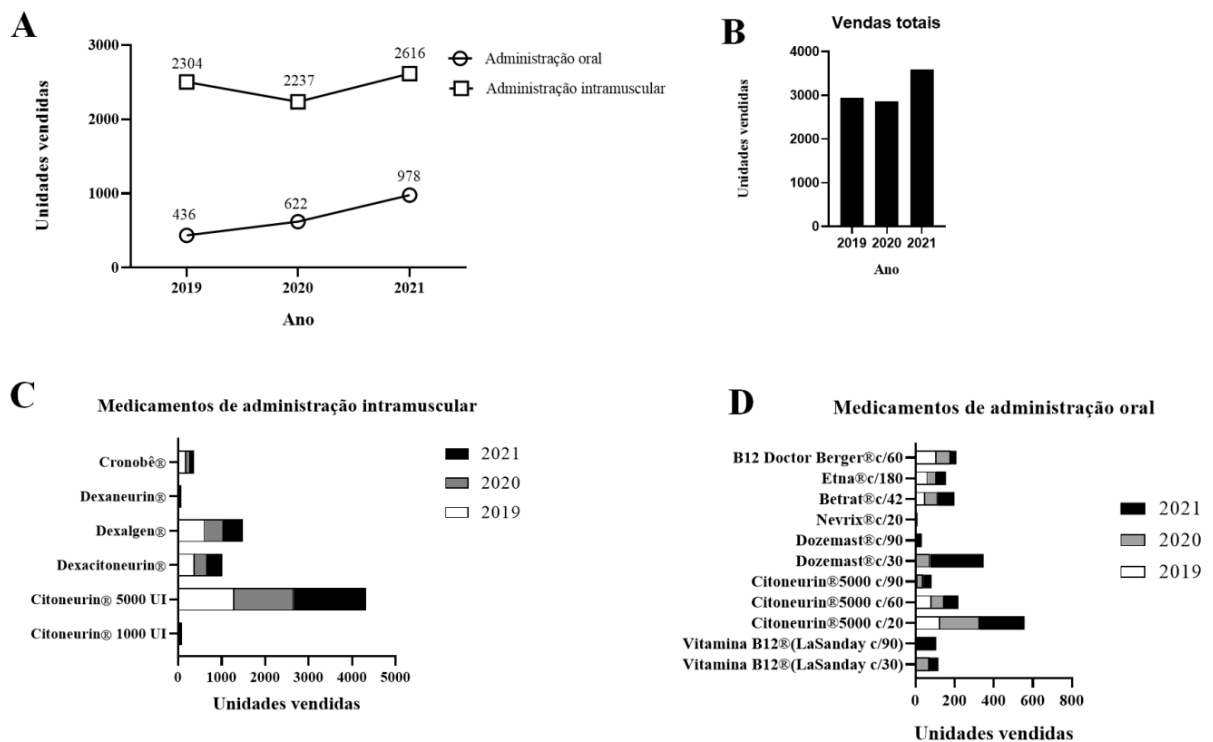
Artigos recentes relacionam o uso da vitamina B12 no papel da COVID-19 sugerindo que a vitamina poderia sustentar o sistema imunológico, diminuindo assim, casos graves de internação e até mesmo evitando a infecção pelo vírus (AKBARI *et al.*, 2021; JIMENEZ-GUARDEÑO *et al.*, 2021; SHAKERI *et al.*, 2021).

Partindo-se destes conceitos, na prática clínica, foi observado um crescimento na procura por suplementação nutricional por usuários de uma farmácia no município de Florianópolis durante o início da pandemia do coronavírus. A partir daí veio a necessidade de analisar o quanto este aumento foi significativo. A farmácia, de cunho comercial privada, é do tipo drogaria e fica localizada na região continental de Florianópolis, Santa Catarina, no bairro Estreito. Além do serviço de dispensação de medicamentos, a farmácia realiza serviços ambulatoriais como a aplicação de medicamentos injetáveis, realização de vacinas e aferição de parâmetros físicos e biológicos como pressão arterial e glicemia capilar. Ainda conta com serviço de tele-entrega e vendas por *e-commerce*. Com um quadro de 46 funcionários, incluindo

cinco farmacêuticos e um gerente (não farmacêutico), a farmácia funciona 24 horas e atende aproximadamente 600 usuários, aviando em média 300 prescrições diariamente.

Buscou-se então avaliar o quanto este aumento na busca por suplementação de vitamina B12 foi significativo. Para esta busca foi realizado um levantamento no sistema eletrônico de vendas da farmácia acima citada das vendas de medicamentos contendo vitamina B12 nos anos de 2019, 2020 e 2021. Observa-se um aumento considerável entre os anos 2019 a 2021, especialmente naqueles de administração oral. Vale ressaltar que a maioria dos medicamentos são de venda sob prescrição médica, pois são medicamentos específicos à base de vitaminas isolados ou associados entre si com indicações terapêuticas bem estabelecidas, excetuando-se a Vitamina B12 La Sanday® e B12 Doctor Berger® que são de venda livre de acordo com a RDC nº 242 de 26 de Julho de 2018 e não necessitam de prescrição médica (ANVISA, 2018).

Figura 3: Vendas de uma farmácia comercial em Florianópolis nos anos de 2019, 2020 e 2021.



(A) Vendas de medicamentos de administração oral e intramuscular; (B) Total de vendas por ano; (C) e (D) Relação de medicamentos vendidos por ano. Fonte: Sistema eletrônico de vendas da Farmácia comercial citada no estudo. (Fonte: a autora).

Neste sentido, a presente revisão de escopo traz os estudos mais recentes relacionando o papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar o papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19 a partir de uma revisão de escopo.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar desfechos clínicos na COVID-19 em indivíduos com deficiência ou suplementação de vitamina B12;
- A partir da análise dos artigos buscar esclarecer por que algumas pessoas com deficiência de vitamina B12 reagem de forma diferente frente à infecção por SARS-CoV-2;
- Levantar teorias que fundamentem que a deficiência de vitamina B12 pode afetar o curso da COVID-19 e se a suplementação com a mesma seria útil nestes casos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Revisão de escopo – protocolo de construção

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo escopo (*scoping review*) sobre a suplementação de vitamina B12 durante infecção pelo SARS-CoV-2. Esta revisão foi conduzida utilizando a *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) checklist* (TRICCO *et al.*, 2018). Essa diretriz, desenvolvida por consenso de especialistas por meio de um painel Delphi (HUMPHREY-MURTO *et al.*, 2016), possui uma lista de verificação de 20 itens de relatório essenciais e dois itens opcionais, compondo parte essencial da metodologia de todas as análises de escopo. Portanto, a conformidade com a diretriz PRISMA-ScR representa a mais atual consistência metodológica e a compreensão dos resultados da pesquisa em revisões de escopo (PETERS *et al.*, 2020). O protocolo para esta revisão foi registrado no repositório *Open Science Framework (OSF)* e pode ser acessado em <https://osf.io/6w4cy/>

3.1.1 Identificação das questões de pesquisa/motivação do estudo

Para a elaboração da estratégia de busca, foi utilizada a ferramenta PECO/PICO, estrutura organizadora para listar termos das questões da pesquisa. A ferramenta *Population, Exposure/Intervention, Comparison/Control and Outcomes (PECO/PICO)* (HIGGINS, GREEN, 2013) para seleção artigos/evidências nas bases de dados. Desenvolveram-se as questões da pesquisa para o levantamento bibliográfico perguntando-se:

- Porque algumas pessoas reagem de forma diferente frente à infecção pela COVID-19?
- A busca pela suplementação de vitaminas e minerais afeta o curso da COVID-19?
- Observou-se na prática clínica um aumento nesta busca por boa suplementação?

Partindo desta análise, concentrou-se especificamente nas seguintes subquestões a fim de estruturar a investigação:

- A deficiência de vitamina B12 afeta o curso da COVID-19?
- A suplementação de vitamina B12 seria útil no tratamento ou profilaxia da infecção pelo SARS-CoV-2?

Sendo assim, estabeleceram-se as seguintes estratégias de busca:

- *Population*: Indivíduos de estudos que avaliaram o impacto das concentrações séricas/plasmáticas de vitamina B12 na infecção por SARS-CoV-2;
- *Exposure/Intervention*: Deficiência de vitamina B12;
- *Comparison/Control*: concentrações séricas/plasmáticas suficientes de vitamina B12;
- *Outcomes*: infecção/gravidade da COVID-19.

A busca na literatura pelos artigos/evidências foi realizada entre os meses de abril e julho de 2021 utilizando-se três bases de dados eletrônicas:

- National Library of Medicine (PubMed), disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>;
- Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), disponível em <https://lilacs.bvsalud.org/>;
- Cochrane Library, disponível em <https://www.cochranelibrary.com/>;

A partir da estratégia PECO/PICO, utilizou-se os seguintes descritores:

Vitamin B12;

B12;

Cyanocobalamin;

Methylcobalamin;

Cobalamins;

Cobalamin;

Covid-19;

2019-ncov;

Covid19;

Coronavirus;

Sars-cov-2;

Pandemic.

Junto aos descritores foi empregado os termos booleano AND e OR. Os operadores booleanos (delimitadores) permitiram realizar combinações dos descritores da busca, sendo AND uma combinação restritiva e OR uma combinação aditiva. O descritor NOT, como combinação excludente, não foi utilizado.

Com isso, a estratégia de busca foi:

ALL ((B12 OR vitamin B12 OR cyanocobalamin OR cobalamins OR cobalamin) AND (covid-19 OR 2019-ncov OR covid19 OR coronavirus OR sars-cov-2 OR pandemic)).

A busca foi feita sem limite de localização a fim de capturar todos os títulos relevantes possíveis.

Os critérios de elegibilidade dos artigos/evidências foram:

Critérios de inclusão:

Artigos selecionados em bases de dados alinhados à estrutura conceitual do projeto;
Estudos em inglês e português que tenham acesso ao texto completo.

Critérios de exclusão:

Artigos que não se enquadrarem na estrutura conceitual do projeto;
Estudos que não relatem suplementação ou deficiência de vitamina B12;
Artigos anteriores à pandemia do coronavírus.

3.1.2 Extração dos dados

O *software Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>) foi utilizado para seleção/armazenamento dos artigos incluídos por dois pesquisadores independentes. Foram avaliados os títulos, palavras-chave, resumos e texto na íntegra dos artigos selecionados de forma independente sendo que as discrepâncias foram decididas pelos mesmos.

O protocolo de construção foi compilado de acordo com o Anexo 1.

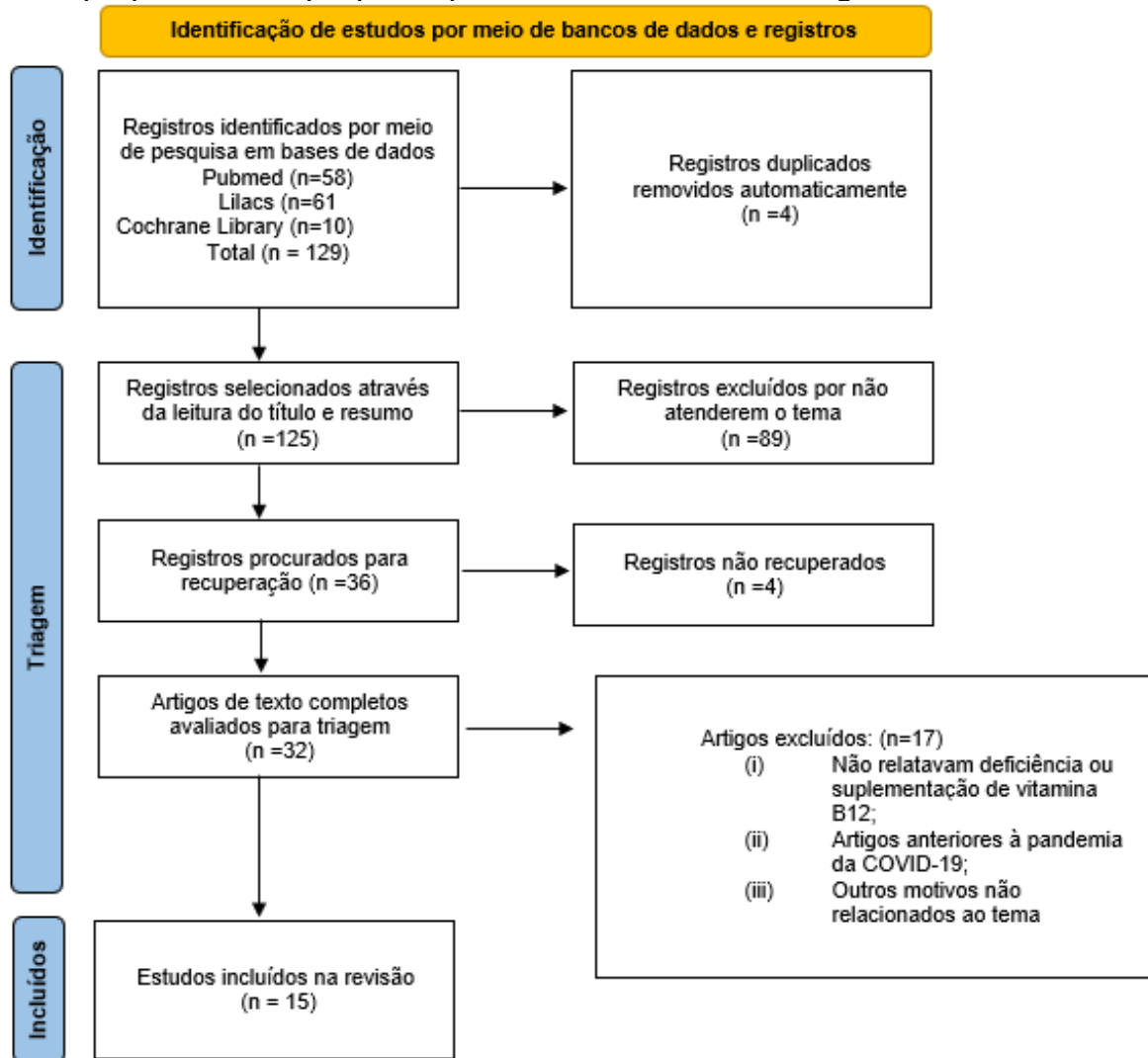
4 RESULTADOS

No total, foram identificados 129 registros nas diferentes fontes de evidências, sendo, 58 artigos na base de dados PubMed, 61 identificados na base LILACS e 10 artigos foram identificados na Cochrane Library. Após a exclusão automática de 4 artigos por duplicidade por meio do *software Rayyan*, obteve-se um total de 125 artigos. Destes 125, após a leitura do título e resumo por dois pesquisadores, 89 artigos foram excluídos por não atenderem o tema proposto. Um total de 36 artigos foram selecionados para recuperação, apenas 4 não foram recuperados por não conterem o texto na íntegra nas bases de dados consultadas. Os 32 artigos restantes foram avaliados através de revisão do texto completo e 17 foram excluídos por não atenderem o tema pelos motivos:

- (i) Não relatavam deficiência ou suplementação de vitamina B12;
- (ii) Artigos anteriores à pandemia da COVID-19;
- (iii) Outros motivos não relacionados ao tema.

Um total de 15 estudos (TAN *et al.*, 2020; CALDER *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020; CALDER, 2020; WEE, 2021; RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020; VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021; MCCADDON; REGLAND, 2021; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020; DAMAYANTHI; PRABANI, 2021; BOURBOUR *et al.*, 2020; BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020; KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020; NARAYANAN; NAIR, 2020; KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020) foram elegíveis para inclusão no estudo. Os procedimentos de busca e eleição dos artigos/evidências estão sumarizados na Figura 4.

Figura 4: Fluxo de estudo com base no fluxograma de 2020 para novas revisões sistemáticas e de escopo que incluíram pesquisas apenas em bancos de dados e registros



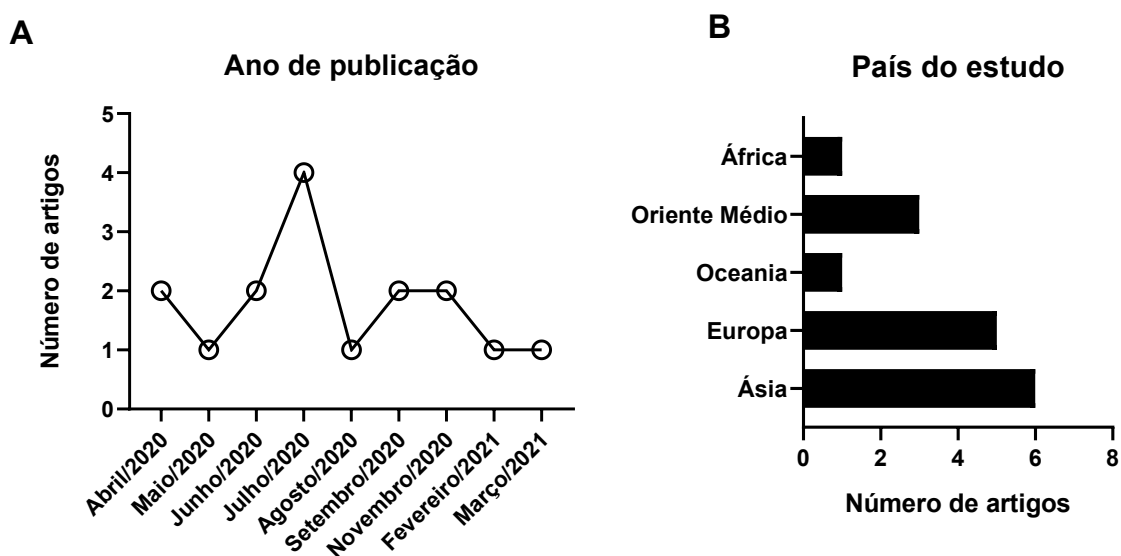
Fonte: Adaptado de <http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>.

Entre os estudos incluídos, um total de 12 (TAN *et al.*, 2020; CALDER *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020; CALDER, 2020; RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020; VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020; BOURBOUR *et al.*, 2020; BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020; KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020; NARAYANAN; NAIR, 2020; KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020, foram publicados em 2020 e 3 estudos (WEE, 2021; MCCADDON; REGLAND, 2021; DAMAYANTHI; PRABANI, 2021;) foram publicados no ano de 2021. Ainda, 7 estudos (TAN *et al.*, 2020; WEE, 2021; (DAMAYANTHI; PRABANI, 2021; BOURBOUR *et al.*, 2020; BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020; NARAYANAN; NAIR, 2020; KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020) foram realizados na Ásia e algumas regiões do Oriente Médio, 6 estudos em países da Europa (CALDER *et al.*,

2020; CALDER ,2020; RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020; VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021; MCCADDON; REGLAND, 2021; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020), 1 estudo (KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020) no Egito e 1 estudo (SINGH *et al.*, 2020) na Austrália.

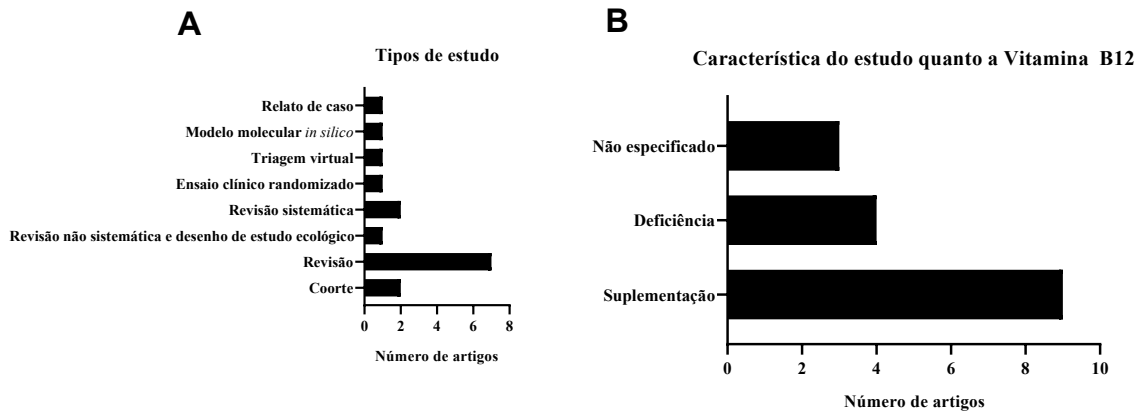
Com relação aos tipos de estudo, 1 estudos (TAN *et al.*, 2020) foi um estudo de coorte, 7 estudos de revisão (CALDER *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020; CALDER, 2020; WEE, 2021; RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020; VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021; MCCADDON; REGLAND, 2021), 1 estudo de revisão não sistemática e desenho de estudo ecológico (GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020), 2 estudos de revisão sistemática (DAMAYANTHI; PRABANI, 2021; BOURBOUR *et al.*, 2020), 1 ensaio clínico randomizado (BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020), 1 estudo de triagem virtual (KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020), 1 modelo molecular in silico (NARAYANAN; NAIR, 2020) e um relato de caso (KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020). A distribuição dos tipos de estudo é mostrada nas Figura 5 e 6.

Figura 5:Características dos estudos selecionados



(A) Ano de publicação em 2020 e 2021 e (B) países onde os estudos foram publicados. Fonte: a autora.

Figura 6: Distribuição dos tipos de estudos selecionados para o estudo.



(A) Característica dos estudos selecionados e (B) característica quanto ao relatado sobre a vitamina B12 nos quesitos “deficiência de vitamina B12 na COVID-19”, “suplementação de vitamina B12 na COVID-19. Fonte: a autora.

Os estudos (TAN *et al.*, 2020; DAMAYANTHI; PRABANI, 2021; BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020; KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020) tiveram o diagnóstico dos indivíduos com COVID-19 realizado através do exame de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) Dos estudos realizados em humanos, três (TAN *et al.*, 2020; DAMAYANTHI; PRABANI, 2021; BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020;) foram realizados contemplando pessoas adultas internadas em unidades hospitalares com COVID-19 e 1 estudo (KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020) com uma criança internada. Dois estudos (KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020; NARAYANAN; NAIR, 2020) foram realizados por meio de análise *in silico* e os demais estudos com diferentes tipos de revisões abordaram temas relacionados à deficiência e suplementação de vitamina B12, sendo 6 estudos (CALDER *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020; CALDER, 2020; VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020; BOURBOUR *et al.*, 2020) relacionados à suplementação e 3 estudos (WEE, 2021; RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020; MCCADDON; REGLAND, 2021) relacionados à deficiência da vitamina. Os artigos estão sumarizados no quadro 1.

Quadro 1: Características dos estudos incluídos.

Referência	Data de publicação	Revista de publicação	País	População	Objetivo	Principais resultados
Coorte						
(TAN <i>et al.</i> , 2020)	Setembro de 2020	<i>Nutrition</i> FI 4.008	Singapura	Idosos ≥ 50 anos	Determinar os resultados clínicos de idosos	Menos pacientes recebendo DMB necessitaram de

					com COVID-19 em desfecho grave que receberam DMB em comparação com aqueles que não receberam.	oxigenoterapia em comparação com os controles.
Revisão						
(CALDER <i>et al.</i> , 2020)	Abril de 2020	<i>Nutrients</i> FI 4.008	Holanda	NI	A importância de micronutrientes e minerais que podem auxiliar no combate às infecções virais	Suplementação com micronutrientes e Ômega 3 podem apoiar o sistema imunológico; Suplementação de vitaminas C e D acima das recomendações diárias reduzem o risco de infecções do trato respiratório;
(SINGH <i>et al.</i> , 2020)	Junho de 2020	<i>Dermatologic Therapy</i> FI 2.851	Austrália	NI	Revelar novos elos vitais no entendimento atual dos mecanismos que levam à morte celular desencadeada por estresse ferroptótico mediada por homocisteína na infecção por COVID-19.	Vitamina B6, ácido fólico e vitamina B12 devem ser incorporados ao regime de tratamento para infecções por SARS CoV-2 para suprir complicações, pois o vírus medeia o metabolismo alterado da célula hospedeira.
(CALDER, 2020)	Mai de 2020	<i>BMJ Nutrition, Prevention & Health</i> CiteScore: FI 0.2	Reino Unido	NI	O papel das vitaminas no sistema imune e no combate ao coronavírus.	Vitaminas A, B6, B12, folato, C, D e E, bem como zinco, cobre, selênio, ferro têm papel importante no apoio ao sistema imunológico e na redução do risco de infecções; Abordagens dietéticas para alcançar uma microbiota saudável também podem beneficiar o sistema imunológico.
(WEE, 2021)	Novembro de 2020	<i>Medical Hypotheses</i> FI 1.538	Singapura	Idosos e diabéticos	Revisar as evidências mais recentes que mostram que a deficiência de B12 se associa em áreas semelhantes onde a COVID-19 exerce seus efeitos prejudiciais, imunologicamente, microbiologicamente, hematologicamente e por meio da sinalização de células	A deficiência de B12 está associada às respostas inata e adaptativa, celular e humoral, bem como inflamação, microbioma intestinal, coagulação e sinalização de células endoteliais; Essas associações têm o potencial de convergir, sinergizar e aumentar o custo desproporcional que a COVID-19 inflige aos idosos e diabéticos. A B12 por si só pode interferir na replicação do SARS-

					endoteliais, apoiando a hipótese de que a deficiência de B12 é um potencial fator de risco modificável na luta contra a COVID-19.	Cov-2, sendo um fator de risco possivelmente modificável.
(RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020)	Agosto de 2020	<i>British Journal of Nutrition</i> FI 3.718	Reino Unido	Idosos e grupos suscetíveis	Entender como e por que certos grupos de pessoas são mais suscetíveis à COVID-19 e o papel da boa nutrição e micronutrientes específicos.	Evitar carências nutricionais, identificar grupos-alvo com alto risco de estado nutricional, abaixo do ideal e o uso de soluções práticas, seguras e eficazes que possam ajudar a fortalecer esses grupos.
(VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021)	Novembro de 2020	<i>American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism</i> FI 4.310	Alemanha	NI	Influência do fósforo e magnésio, moderado pela vitamina D no metabolismo energético e na gravidade da COVID-19.	Suplementar vitamina D, Mg fósforo na fase inicial da COVID-19 podendo diminuir as complicações secundárias; Uso da vitamina B12 relacionado à menor necessidade de oxigenioterapia.
(MCCADDON; REGLAND, 2021)	Fevereiro de 2021	<i>Medical Hypotheses</i> FI 1.538	Suécia	NI	Sugerir que a infecção por SARS-Cov-2 pode levar ao aumento das necessidades do grupo metil e outros distúrbios do metabolismo de um carbono, explicando a COVID prolongada; Determinação detalhada dos níveis de vitamina B12 e folato e sua correlação com a metilação e sintomatologia.	O SARS-CoV-2 induz um aumento da demanda por grupos metil, ao mesmo tempo em que prejudica seu fornecimento devido ao estresse oxidativo induzido pelo vírus, o que pode explicar os sintomas da COVID prolongada; Possíveis abordagens para o tratamento.
Revisão não sistemática e desenho de estudo ecológico						
(GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020)	Setembro de 2020	<i>Nutrients</i> FI 4.008	Países da Europa	NI	Influência de fatores nutricionais relacionados com imunidade no quadro pandêmico atual	Consumo subótimo de vitaminas D, C, B12 e ferro estão correlacionados com a incidência de COVID-19 ou com os indicadores de mortalidade.
Revisão Sistemática						

(DAMAYANTHI; PRABANI, 2021)	Março de 2021	<i>Archives of Gerontology and Geriatrics</i> FI 3.250	Sri Lanka	Idosos	Identificar a prevalência de desnutrição e os níveis de nutrientes associados aos desfechos de pacientes com COVID-19.	Exposição à vitamina D, magnésio e B12 foi associada à oxigenoterapia e/ou suporte de terapia intensiva; alta prevalência de desnutrição em pacientes idosos com COVID-19. Possível relação bidirecional: a infecção pode levar à desnutrição ou a desnutrição pode levar ao mau prognóstico na COVID-19.
(BOURBOUR <i>et al.</i> , 2020)	Julho de 2020	<i>Archives of Physiology and Biochemistry</i> FI 4.076	Irã	Adultos	Investigar efeitos dos nutrientes no sistema imunológico e seus papéis no desfecho da COVID-19	Vitamina B12 ajuda na produção de linfócitos, pode atuar como imunomodulador e aumentar o número de células citotóxicas contra infecções virais; pode ser usada como agente terapêutico na sepse e na SIRS bem como na regulação do NF- κ B
Ensaio clínico randomizado						
(BEIGMOHAMMADI <i>et al.</i> , 2020)	Julho de 2020	<i>Trials</i> FI 2.279	Irã	Adultos de 20 a 60 anos	Suplementação de vitamina A, B, C, D e E para avaliar a melhora do quadro grave de indivíduos internados na UTI com COVID-19	Resumo estruturado de um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado.
Triagem Virtual						
(KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020)	Abril de 2020	<i>Life Sciences</i> FI 5.037	Egito	NI	Estudo de triagem virtual por um conjunto de dados de medicamentos aprovados pelo FDA (ribavirina, telbivudina, vitamina B12, nicotinamida) entre outros de ação sistêmica com a primeira estrutura cristalina de COVID-19 conhecida, no sentido de reaproveitar tais medicamentos no combate à COVID-19.	Ribavirina e Telbivudina apresentaram melhores escores ficando em segundo e terceiro lugares. Vitamina B12 e nicotinamida ocuparam a quarta e sexta posição respectivamente.
Modelo molecular in silico						
(NARAYANAN; NAIR, 2020)	Julho de 2020	<i>IUBMB Life</i> FI 3.885	Índia	NI	Possível inibição da atividade da	A inibição da RNA polimerase dependente

					polimerase de RNA dependente de RNA de nsp12 do vírus SARS-Cov-2 pela vitamina B12 na forma de metilcobalamina.	de RNA pode resultar em títulos virais mais baixos e reduzir a gravidade da doença, já que esta enzima é crítica para a replicação da enzima viral do SARS-Cov-2
Relato de caso						
(KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020)	Junho de 2020	<i>The Indian Journal of Pediatrics</i> FI 1.967	Índia	Criança de 13 anos	Relatou a morte de uma criança com COVID-19 desnutrida e com anemia megaloblástica.	A criança desenvolveu anemia progressiva, leucopenia e trombocitopenia; Agravamento do desconforto respiratório com hipóxia e radiografia de tórax mostrando SDRA. Medula óssea com linfocitose hemofagocítica.

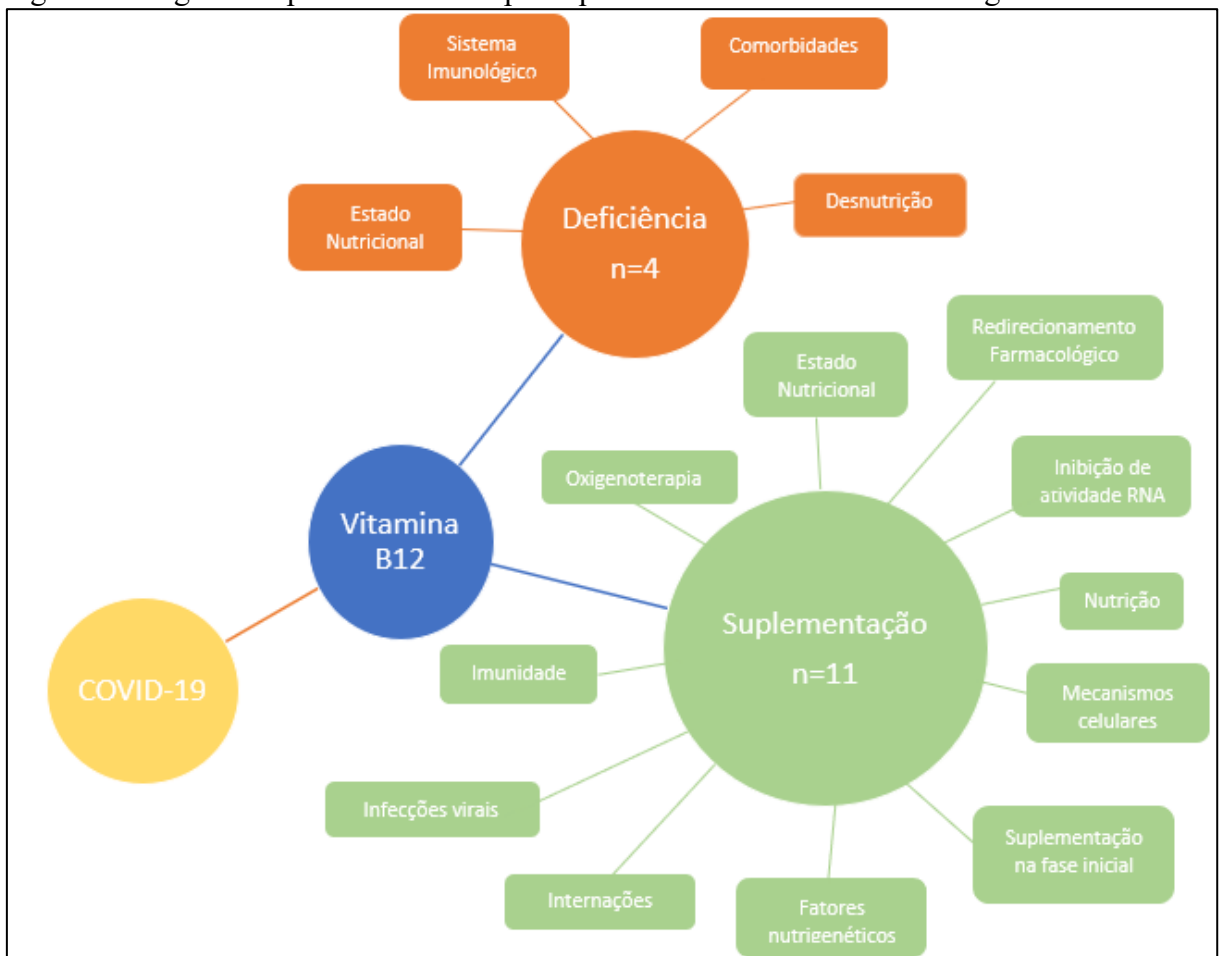
FI: Fator de impacto de acordo com o *Journal Citation Reports 2020* (<https://jcr.clarivate.com/>); SIRS: síndrome da resposta inflamatória sistêmica; NI: não informado; CiteScore® Scopus 2020 em (<https://www.scopus.com/sources>)

5 DISCUSSÃO

A análise dos artigos identificou dois tópicos temáticos principais: a suplementação e a deficiência de vitamina B12 no que se refere a infecções pelo SARS-CoV-2 e sistema imunológico (figura 7). Uma proporção considerável dos estudos (n=11) abordou o tema suplementação de vitamina B12 no curso da COVID-19 e seus impactos no tratamento e desfecho de casos graves da doença. Tais estudos também abordaram os possíveis usos de fármacos já aprovados e o remanejamento dos mesmos para o tratamento da COVID-19.

No que se refere ao tema deficiência de vitamina B12, quatro artigos abordaram o assunto, evidenciando os efeitos principais da deficiência da vitamina e como certos grupos são mais suscetíveis à infecções. Tais análises serviram de base para responder as questões definidas anteriormente.

Figura 7: Diagrama representativo dos principais temas relacionados aos artigos incluídos.



Fonte: a autora.

O estado nutricional de um indivíduo é um fator importante para seu sistema imunológico obter uma boa resposta frente às infecções virais e bacterianas. As infecções agudas e respiratórias são uma das principais causas de morbidade e mortalidade, conforme foi verificado pelas epidemias atuais de gripes sazonais e pela recente pandemia do Coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2 (CALDER *et al.*, 2020).

A importância da boa nutrição desempenha um papel fundamental na função imunológica, uma vez que diversas vitaminas, incluindo as vitaminas A, C, D, E, B6, B12 e folato, bem como oligoelementos como ferro, zinco, magnésio, cobre e selênio são importantes no apoio às respostas inatas e adaptativas do sistema imunológico. As deficiências ou *status* desses nutrientes abaixo do ideal podem afetar negativamente as respostas das funções imunológicas e diminuir a resistência a diversos tipos de infecções (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020).

5.1 O impacto da deficiência de vitamina B12 na covid-19 e quais as implicações no curso da doença.

É sabido que o risco de infecção e morte ocasionado pela COVID-19 aumenta significativamente entre os idosos e principalmente entre aqueles com comorbidades como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e hipertensão. As infecções virais e mortes até agora relacionadas com a COVID-19 têm associação com o estado nutricional do indivíduo e seu sistema imunológico (MAHASE, 2020; GRANT *et al.*, 2020; RICHARDSON; LOVEGROVE, 2020).

Pessoas idosas acometidas pela COVID-19 correm maior risco de desnutrição. Huang *et al.*, (2020) em seu estudo, descobriu que o SARS-CoV-2 ataca o epitélio da mucosa gastrointestinal causando diversos sintomas e piorando o estado nutricional destes indivíduos. Muitos estudos relacionam os fatores de risco identificados em infecções virais e mortes por COVID-19 com o estado nutricional bem como os níveis de determinados nutrientes classificados como essenciais (HUANG *et al.*, 2020; DAMAYANTHI; PRABANI, 2021).

Estudos identificaram alta prevalência de desnutrição em pacientes idosos e esta prevalência parece estar relacionada ao medo da doença, isolamento, falta de contatos sociais, níveis de ansiedade e anorexia, estresse, confinamento, entre outros fatores. Tais fatores levam à restrição alimentar e, por consequência, à desnutrição. Estes estudos chegaram à uma relação bidirecional entre a nutrição e os desfechos da COVID-19, ou seja, a infecção pode levar à

desnutrição e a desnutrição pode afetar negativamente o prognóstico de pacientes infectados (DAMAYANTHI; PRABANI, 2021).

Com o avanço da idade, há também uma redução na absorção da vitamina B12. Relatou-se deficiências em até 15% das populações idosas nos EUA e Europa, o que pode ter sido atribuído a má nutrição, má absorção decorrente de condições como anemia perniciosa e gastrite atrófica, bem como o aumento da perda urinária e intestinal de B12 com a idade avançada (STABLER; ALLEN, 2004; GREEN *et al.*, 2017; PANNÉREC *et al.*, 2017; WEE, 2021).

Além disso, o diabetes também está associado às deficiências de vitamina B12 como mostrou um estudo de um dos serviços de atenção primária nos EUA onde 22% dos pacientes ambulatoriais apresentava deficiência de vitamina B12, do mesmo modo que, outro estudo realizado na Holanda com 550 pacientes com diabetes tipo 2, a prevalência de deficiência de vitamina B12 foi de 28,1% (PFLIPSEN *et al.*, 2009; BEULENS *et al.*, 2014; WEE, 2021).

No que se refere ao sistema imunológico, um estudo japonês com pacientes com deficiência de B12 relatou que esses pacientes tinham razões CD4⁺/CD8⁺ consideravelmente mais altas, menor contagem de células CD8⁺, menor atividade de células NK e linfopenia. Todos os pacientes apresentaram melhora significativa após 2 semanas de administração de vitamina B12 (500 µg/dia) sugerindo benefícios imunológicos com a administração da vitamina em níveis subótimos. Um outro estudo turco também relatou melhora significativa após administração intramuscular de vitamina B12 em pacientes com anemia perniciosa. Este estudo demonstrou aumento nos componentes antivirais do sistema imunológico como os complementos C3 e C4 e imunoglobulinas (TAMURA *et al.*, 1999; ERKURT *et al.*, 2008; WEE, 2021).

Como uma complicação adversa da COVID, segundo Wang. (2013), a homocisteína demonstrou ser um aminoácido pró-inflamatório que funciona de forma semelhante ao IFN- γ , no que se refere à capacidade de induzir a sinalização transcricional inflamatória em monócitos. A homocisteína foi demonstrada como sendo uma consequência metabólica da deficiência de B12, bem como do desequilíbrio do folato. Esta também foi relacionada a níveis mais altos de dímero D (um importante marcador de coagulopatias e trombose) observados em pacientes com COVID-19 (WANG, 2013; SARDU *et al.*, 2020; WEE, 2021).

A homocisteína também mostrou ter uma forte ligação ao receptor de angiotensina 1 (AT1R), ativando seus efeitos deletérios de sinalização. Ela tem a capacidade de se ligar ao receptor tanto alostericamente quanto ortostericamente e esta afinidade é capaz de deslocar a angiotensina II do AT1R. Estudos recentes demonstram que a hiper-homocisteinemia (> 15,5

$\mu\text{mol/L}$) foi associada à progressão pulmonar adversa em pacientes com COVID-19 (LI *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2020; VERDECCHIA *et al.*, 2020).

Recentemente também foi descrito que o vírus SARS-CoV-2 possui uma proteína chamada nsp14, uma proteína não estrutural que é uma metiltransferase viral (BOUVET *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2020; WEE, 2021). Estudos demonstram que essa enzima poderia usar a S-adenosilmetionina do hospedeiro para metilação de mRNA, possivelmente gerando homocisteína além da metiltransferase humana, especialmente na deficiência de vitamina B12 (SCOTT, 1981; BOUVET *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2020; WEE, 2021).

Como já se sabe, não só os idosos são acometidos pela doença do coronavírus, indivíduos de todas as faixas etárias estão nos registros de casos da doença no mundo todo. Kulkarni, Kinikar e Jadhav (2020), relataram o caso de morte de uma criança de 13 anos desnutrida com anemia megaloblástica. As crianças apresentam resposta relativamente melhor em comparação com os adultos e menor mortalidade no que se refere à COVID-19 (COUTURE *et al.*, 2022), entretanto o estado nutricional pode influenciar no curso da doença (SANCHEZ-PIEDRA *et al.*, 2022). A criança possuía histórico de má alimentação e dieta deficiente em calorias e proteínas. Apesar da suplementação com vitamina B12, a mesma desenvolveu anemia progressiva, leucopenia e trombocitopenia, bem com agravamento do desconforto respiratório com hipóxia, desenvolvendo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) tendo ido à óbito. O estado nutricional afeta as respostas imunes inata e adaptativa, tendo maior persistência da infecção viral e aumentando o tráfego de células inflamatórias em direção aos pulmões. A ingestão adequada de micronutrientes, incluindo a vitamina B12, tem papel importante nas respostas imunológicas. Segundo os autores, até a redação deste trabalho, este foi o único caso de criança desnutrida com COVID-19 (KULKARNI; KINIKAR; JADHAV, 2020).

5.2 A necessidade de suplementação durante o tratamento da covid-19 e/ou na profilaxia da infecção

O papel dos nutrientes no que diz respeito ao suporte do sistema imunológico é variado e um suprimento adequado destes nutrientes é essencial para uma resposta imune adequada. Ou seja, uma boa nutrição é capaz de oferecer ao sistema imunológico o ambiente necessário para que este possa responder adequadamente às infecções virais (NEGI *et al.*, 2019).

As vitaminas e minerais, incluindo a vitamina B12, apoiam o desenvolvimento e manutenção do sistema imunológico, bem como atuam na produção e atividade de proteínas antimicrobianas, no crescimento e diferenciação de células inatas, processos de atividades fagocíticas de neutrófilos e macrófagos e na promoção e recuperação das respostas inflamatórias. Atua também na imunidade adaptativa por meio da diferenciação e proliferação de linfócitos e citocinas e produção de anticorpos (CALDER *et al.*, 2020).

As vitaminas do grupo B participam de processos essenciais para a boa resposta do sistema imune estando envolvidas na regulação imunológica conferindo a função de barreira intestinal. A vitamina B12 em combinação com outros nutrientes considerados essenciais, como o folato e a vitamina B6, suporta a atividade de células natural killer e de linfócitos T citotóxicos, o que pode ser importante na defesa contra infecções virais (CALDER, 2020).

Um estudo feito por Tamura *et al.* (1999), demonstrou que pacientes com deficiência de vitamina B12 apresentaram baixa atividade de células natural killer e contagem reduzida de linfócitos T CD8+ (TAMURA *et al.*, 1999; CALDER *et al.*, 2020).

Uma dieta baseada em alimentação saudável e equilibrada tem o objetivo de fornecer as quantidades necessárias de nutrientes de forma individual de acordo com idade e sexo. Neste sentido a *European Food Safety Authority* (EFSA), definiu valores dietéticos de referência (VDR), que são definidos como um termo geral de valores de referência de nutrientes que compõem a ingestão de referência da população (IRP), a ingestão adequada (IA) e os limites da concentração de ingestão superior tolerável (UL) que indica a quantidade máxima de um ingrediente que pode ser consumida por um período de tempo. Dentro destes valores são consideradas condições como gravidez, nível de atividade física e idade avançada (EFSA, 2015; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020).

A ingestão adequada destes nutrientes seria o ideal, mas sabe-se que nem sempre o estado nutricional do indivíduo é completo. Devido às diversas condições como má alimentação, más condições sanitárias, fatores genéticos e condições ambientais como as infecções, podem afetar a ingestão e o estado nutricional ideal. Nesse contexto, torna-se necessária a ingestão e/ ou suplementação em níveis marginais ou subótimos de tais nutrientes que podem contribuir para o bom funcionamento do sistema imune e do estado geral do indivíduo. Desta forma, torna-se necessária a ingestão de vitamina B12 em um nível próximo do ideal a fim de ser essencial para a produção de anticorpos e expansão clonal (SAEED *et al.*, 2015; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020).

As necessidades de ingestão diárias da vitamina B12 estabelecida pela EFSA, indica 4 µg para adultos em geral, 4,5 µg para grávidas e 5 µg para lactantes. Essa necessidade varia entre 1,5 – 4 µg para crianças (EFSA, 2015). Tais dados nutricionais mostram uma ingestão semelhante entre as diferentes populações como mostrou GALMÉS; SERRA; PALOU (2020) em sua revisão.

No Brasil, de acordo com a RDC nº 269 de 22 de setembro de 2005, a ingestão diária recomendada de vitamina B12 para adultos é 2,4 µg, para crianças de 0 a 10 anos, a dose varia de 0,4 a 1,8 µg e para gestantes e lactantes a dose recomendada é de 2,6 a 2,8 µg respectivamente (ANVISA, 2005).

Na contextualização do quadro pandêmico da COVID-19, em artigos publicados no ano de 2020, nos países europeus menos afetados pela pandemia, os níveis de ingestão de vitamina B12 apresentaram-se mais elevados (como Portugal e Finlândia) naquele ano, enquanto em países mais afetados, como a Bélgica e Espanha, os níveis de ingestão de consumo estão abaixo da mediana estabelecida. Tais valores poderiam explicar que a ingestão abaixo do ideal poderia estar relacionada com o número de óbitos nestes países (GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020).

Beigmohammadi *et al.* (2020) elaboraram um resumo estruturado de um protocolo para a realização de um estudo controlado randomizado a fim de avaliar a hipótese de que a suplementação com um *pool* de vitaminas incluindo a vitamina B12 (5 µg diárias), melhora significativamente a gravidade, bem como a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19 internados em UTI em um complexo hospitalar da cidade de Teerã, no Irã. Por se tratar de um resumo estruturado para um protocolo, não foram apresentados resultados (BEIGMOHAMMADI *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado por Tan *et al.* (2020) foi avaliado o efeito da combinação de vitamina D, magnésio e vitamina B12 (DMB) na progressão para desfechos graves em pacientes idosos internados com COVID-19 no hospital geral de Singapura. O estudo foi realizado a fim de avaliar a eficácia do DMB nestes pacientes. Foi definido, para desfecho primário do estudo, a necessidade de oxigenioterapia e/ou suporte de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A terapia consistia na dose oral única diária de 1000 UI de vitamina D, 150 mg de óxido de magnésio e 5 µg de vitamina B12 por 14 dias. A maioria dos pacientes que recebeu DMB no primeiro dia de internação necessitou de menos oxigenioterapia em comparação com os pacientes do grupo controle. As variáveis como idade avançada e comorbidades como hipertensão, mostraram também resultados para maior necessidade de oxigenioterapia em comparação com os controles. Salienta-se que durante o estudo, não houve efeitos colaterais ou reações adversas

relacionados à administração do DMB. Também não houve nenhum óbito durante a realização do estudo em nenhum dos grupos. Tais resultados sugerem que o uso da vitamina B12 associada a outros nutrientes é uma alternativa segura e eficaz, fornecendo evidências positivas de uma abordagem imunomoduladora a fim de melhorar resultados graves em desfechos de COVID-19 (TAN *et al.*, 2020).

Na revisão feita por Van Kempen e Deixler (2021) o papel da influência do fosfato e do magnésio, moderados pela vitamina D no metabolismo energético e na gravidade da COVID-19 foi abordado, já que os fosfato e o magnésio são necessários para a síntese e regeneração de ATP. Desta forma, eles sugeriram que ao suplemento DMB de Tan *et al.* (2020) deva ser incluído o fosfato, já que há correlações entre a gravidade da COVID-19 e o fosfato (TAN *et al.*, 2020; VAN KEMPEN; DEIXLER, 2021).

Estudos que sugerem possíveis abordagens da vitamina B12 no tratamento de infecções pelo SARS-CoV-2, onde Singh *et al.* (2020) em sua revisão, relataram que o vírus pode agravar complicações mediadas pelo metabolismo celular na infecção. Tais estudos publicados na revisão trazem descobertas recentes de que há aumento dos parâmetros bioquímicos em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 nas concentrações de ferritina sérica, taxa de sedimentação de eritrócitos, albumina e lactato desidrogenase e concentrações elevadas de proteína C reativa, todos marcadores de inflamação sistêmica. Os níveis de hemoglobina podem se apresentar em declínio, já que os níveis de substâncias nocivas estão aumentados no sangue em decorrências das manifestações das proteínas virais que atacam a substância heme da hemoglobina (GUPTA *et al.*, 2020; SINGH *et al.*, 2020). Outros estudos também relatados por Singh *et al.* (2020) demonstraram que o SARS-CoV-2 é dependente da ligação com S-adenosil-L-metionina (SAM) e que a proteína não estrutural nsp14 do vírus é uma (guanina-N7)-metiltransferase (N7-MTase). Desta forma, o SARS-CoV-2 parece estar envolvido na transferência de grupos metil no processo de capeamento de RNA viral do SAM, que é sintetizado pela célula hospedeira. Sequencialmente, O SAM é convertido em S-adenosilhomocisteína e posteriormente produz o produto intermediário que é a homocisteína, a qual é reciclada por remetilação e transsulfuração no corpo humano, que é dependente de cobalamina. Concentrações elevadas de homocisteína vêm sendo relatadas em vários estudos como sendo um risco aumentado em diversos processos fisiopatológicos, como a potencialização da proliferação de linfócitos T ativados, doenças periféricas e vasculares, trombose venosa, entre outras (HARIRI; HARDIN, 2020). Por fim, a revisão sugere que vitaminas como a B12 devam ser incorporadas ao regime de tratamento por infecções por

SARS-CoV-2, já que o vírus está envolvido no metabolismo alterado das células hospedeiras (SINGH *et al.*, 2020).

Outro mecanismo envolvendo a homocisteína é abordado por McCaddon e Regland (2021). A hipótese do estudo foi relacionada a mudanças induzidas pelo SARS-CoV-2 na disponibilidade de grupos metil. Em suma, seria a reação da metionina sintase (MS) dependente de vitamina B12. Tal hipótese implica numa alta concentração de homocisteína em pacientes com COVID longa, uma “síndrome de fadiga pós viral” caracterizada por “nevoeiro cerebral”, dor de cabeça, mialgia, tonturas, palpitações, falta de ar, anosmia e problemas gastrointestinais. Esses sintomas podem durar meses após o desaparecimento da infecção pelo SARS-CoV-2 (MORLEY, 2020; PILOTTO *et al.*, 2021). Por fim, o autor sugere que seja feita a determinação laboratorial das concentrações dos metabólicos de pacientes com COVID longa, incluindo a medição da B12 sérica total, holotranscobalamina e dos marcadores metabólicos ácido metilmalônico e homocisteína. Se confirmados os níveis inadequados, o tratamento poderia abordar a reposição de vitamina B12 em combinação com outros precursores formando a base da terapia. (MCCADDON; REGLAND, 2021).

Estudos de modelos moleculares *in silico* foram realizados por Kandeel e Al-Nazawi, (2020). Tais estudos foram realizados a fim de coletar evidências para encontrar modelos moleculares potencialmente eficazes no tratamento contra o SARS-CoV-2, integrando sequências genéticas e informações de tratamentos já abordados contra o SARS-CoV e MERS, como a busca por reposicionamento de fármacos. Foi realizada uma triagem virtual fundamentada na identificação de compostos antivirais já utilizados, bem como algumas vitaminas, antimicrobianos e medicamentos de ação sistêmica que possivelmente poderiam atuar contra as proteases tipo 3-C (M-Pro) e protease tipo papaína (Plpro), proteínas necessárias para o processamento e liberação de proteínas não estruturais traduzidas do coronavírus (KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020). De acordo com os resultados obtidos, a vitamina B12 seria o quarto medicamento nos *scores* de pontuação contra a M-pro, ficando atrás apenas dos medicamentos Cromocarb, Ribavirina e Telbivudina que ocuparam o primeiro, segundo e terceiro lugar respectivamente. Tais resultados poderiam ajudar no reposicionamento de fármacos já aprovados no combate ao SARS-CoV-2 e apoiariam o fornecimento correto de vitamina B12 aos pacientes internados com COVID-19 (HILGENFELD, 2014; FARHAT *et al.*, 2019; GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020; KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020).

Narayanan e Nair, (2020) em um modelo molecular também *in silico* sugeriram uma possível inibição da atividade da RNA polimerase dependente de RNA (RdRP) de nsp12 do

SARS-CoV-2 induzida pela vitamina B12. Tal inibição pode resultar em títulos virais diminuídos, reduzindo a gravidade da doença, já que a enzima é necessária para a replicação da enzima viral (NARAYANAN; NAIR, 2020).

6 CONCLUSÃO

Diante da análise dos artigos/evidências selecionados, conclui-se que a vitamina B12 está envolvida em diversos sistemas e processos fisiopatológicos no que diz respeito à infecção por COVID-19.

A homocisteína, tendo sido proposta como um potencial biomarcador preditivo para a gravidade da infecção por COVID-19 foi demonstrada como sendo uma consequência metabólica proveniente da deficiência de vitamina B12 (PONTI, 2021; SINGH *et al.*, 2020; WEE, 2021). Este composto mostrou ser um aminoácido pró-inflamatório que funciona de forma semelhante ao IFN- γ no sentido de induzir a sinalização transcricional inflamatória em monócitos (WANG., 2013; WEE, 2021).

Como visto anteriormente, em um dos estudos na revisão de McCaddon e Regland (2021), foi publicado que a hiper-homocisteinemia foi associada à progressão pulmonar adversa em pacientes com COVID-19, atribuindo seu papel na morbidade da doença. Também foi descrito que o vírus SARS-CoV-2 através de sua proteína não estrutural usa a S-adenosilmetionina do hospedeiro para metilação de mRNA, processo o qual acredita-se ser essencial para replicação viral e que potencialmente gera homocisteína além da metiltransferase humana – principalmente na deficiência de vitamina B12 (MCCADDON; REGLAND, 2021).

A proteína nsp12 é responsável por abrigar as RNA polimerases dependentes de RNA, as quais são responsáveis pela duplicação do genoma viral. Esta proteína pode ser, portanto, um alvo a ser estudado a fim de se encontrar modelos moleculares capazes de inibir a atividade das RdRP como foi demonstrado nos estudos *in silico* onde a vitamina B12 mostrou uma possível inibição da atividade da enzima resultando em títulos virais reduzidos (NARAYANAN; NAIR, 2020).

A vitamina B12 mostrou ser o quarto medicamento possivelmente inibidor de enzimas virais. Os resultados destes estudos *in silico* poderiam ajudar no reposicionamento de fármacos já aprovados no combate ao SARS-CoV-2 (GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020; KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020).

A reposição de vitamina B12, bem como de outros componentes em combinação com a mesma abordados nesta revisão, possivelmente poderiam ser a base da terapia em alguns casos graves de COVID-19.

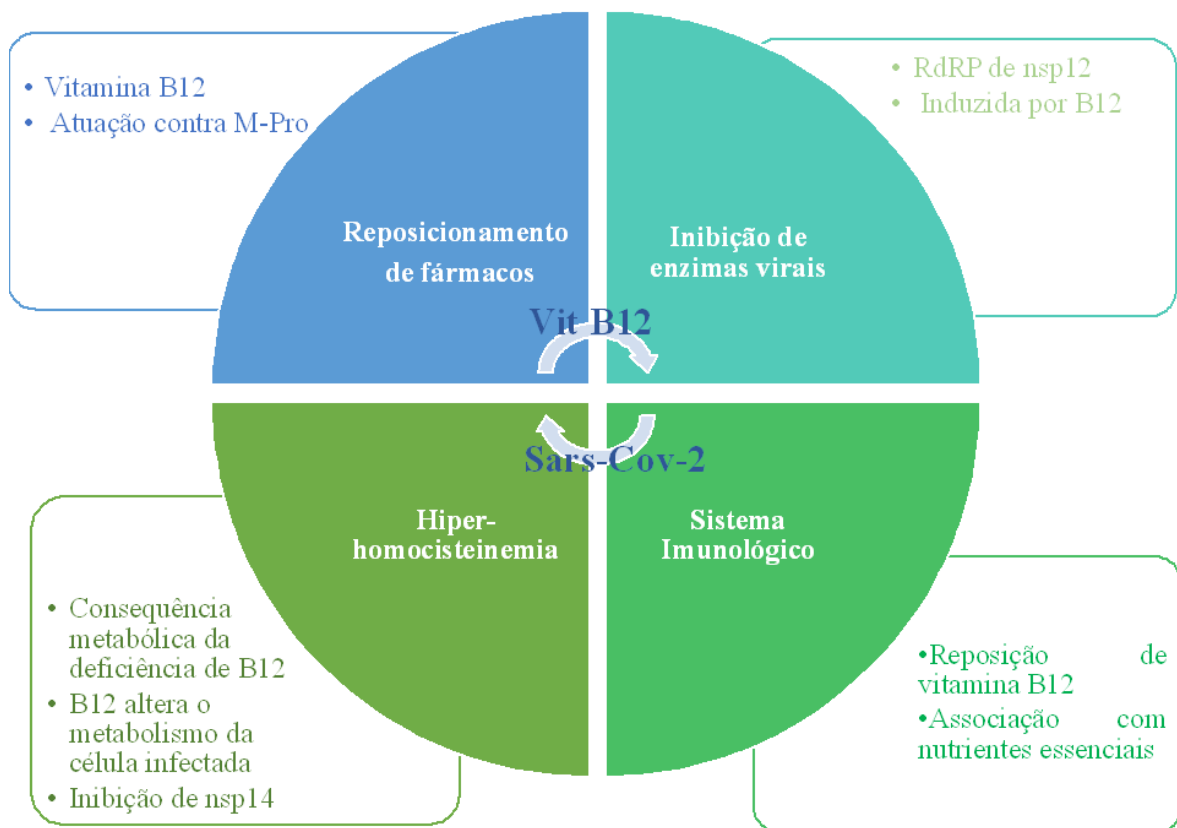
Por fim, um dos fatores que mais influenciam o sistema imunológico é a nutrição. Pessoas com deficiências nutricionais podem ter o sistema imunológico mais suscetível a

infecções, especialmente as virais, como a COVID-19, bem como as exacerbações da doença. Portanto, a suplementação nutricional a níveis necessários especialmente com a vitamina B12 pode ser essencial para a prevenção e tratamento destas infecções (PLAZA, 2017 *apud* BOURBOUR *et al.*, 2020).

A deficiência de vitamina B12 é um assunto que precisa ser tratado e prevenido urgentemente. Diante da atual pandemia do coronavírus, é recomendado que sejam abordadas estratégias e métodos para conscientizar a população da importância da boa nutrição e suplementação dos micronutrientes considerados essenciais, especialmente observar os grupos mais suscetíveis. A deficiência de B12 pode ser um fator de risco que pode ser modificável na luta contra o COVID-19.

A figura 8 resume os principais temas encontrados nos artigos selecionados relacionados à vitamina B12 no que se refere ao combate às infecções causadas pelo vírus SARS-CoV-2.

Figura 8: Principais achados acerca da vitamina B12 relacionados à infecção por COVID-19.



Legenda: Vit B12: vitamina B12; Sars-Cov-2: Novo vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave; RdRp: RNA polimerases dependentes de RNA; NSP2: proteína responsável por abrigar

as RdRp; NSP14: proteína não estrutural classificada como metiltransferase viral. M-Pro: Protease tipo 3-C

Fonte: a autora

REFERÊNCIAS

AKBARI, Akbar *et al.* Determination of B Vitamins by Double-Vortex-Ultrasonic Assisted Dispersive Liquid–Liquid Microextraction and Evaluation of their Possible Roles in Susceptibility to COVID–19 Infection: hybrid box Behnken design and genetic algorithm. **Journal Of Chromatographic Science**, [S.L.], p. 1-10, 27 out. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/chromsci/bmab124>

ALSHARIF, W.; QURASHI, A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: a review. **Radiography**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 682-687, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: **Bulário Eletrônico**, 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em: 15 fev. 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada: rdc nº 242 de 26 de julho de 2018**. RDC nº 242 de 26 de Julho de 2018. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34380552/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-242-de-26-de-julho-de-2018-34380517. Acesso em: 20 fev. 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 269 de 22 de Setembro de 2005**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0269_22_09_2005.html. Acesso em 20 fev. 2022.

BAKHJET, Moiz; TAURIN, Sebastien. SARS-CoV-2: targeted managements and vaccine development. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, [S.L.], v. 58, p. 16-29, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.11.001>

BEIGMOHAMMADI, Mohammad Taghi *et al.* Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 2-4, 6 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04547-0>.

BEULENS, Joline W. J. *et al.* Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. **Acta Diabetologica**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 47-53, 8 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-014-0597-8>.

BOLAMAN, Zahit *et al.* Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 25, n. 12, p. 3124-3134, dez. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)90096-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(03)90096-8).

BOURBOUR, Fatemeh *et al.* Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. **Archives Of Physiology and Biochemistry**, [S.L.], p. 1-10, 9 jul. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13813455.2020.1791188>.

BOUVET, Mickaël *et al.* In Vitro Reconstitution of SARS-Coronavirus mRNA Cap Methylation. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 1000863, 22 abr. 2010. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1000863>

BRASIL. **Painel Coronavírus**. 2022a. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 22 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vacinação no Brasil**. 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/>. Acesso em: 22 fev. 2022

BRASIL. **Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. RDC nº 242, de 26 julho de 2018. Altera a Resolução - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, a Resolução - RDC nº 107, de 5 de setembro de 2016, a Instrução Normativa - IN nº 11, de 29 de setembro de 2016 e a Resolução - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009 e regulamenta o registro de vitaminas, minerais, aminoácidos e proteínas de uso oral, classificados como medicamentos específicos. Diário Oficial da União; Seção 1:97

BUESING, Scott *et al.* Vitamin B12 as a Treatment for Pain. **Pain Physician**. (1): E45-E52. 22 Jan 2019. PMID: 30700078.

CALDER, Philip C. Nutrition, immunity, and COVID-19. **Bmj Nutrition, Prevention & Health**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 74-92, 20 maio 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>.

CALDER, Philip *et al.* Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 1181, 23 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12041181>.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19**. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html#TestingInfection>. Acesso em: 22 fev. 2022.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10223, p. 514-523, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9)

CHEN, Huijun *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10226, p. 809-815, mar. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360-3).

CHITTARANJAN, Yajnik. Vitamin B12: an intergenerational story. **Global Landscape of Nutrition Challenges in infants and children**, [S.L.], p. 91-102, 2020. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000503358>

COUTURE, Alexia *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Seroprevalence and Reported Coronavirus Disease 2019 Cases in US Children, August 2020–May 2021. **Open Forum Infectious Diseases**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-8, 30 jan. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac044>.

DALI-YOUCHEF, N.; ANDRES, E. An update on cobalamin deficiency in adults. **Qjm**, [S.L.], v. 102, n. 1, p. 17-28, 1 jan. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>.

DAMAYANTHI, H.D.W.T.; PRABANI, K.I.P. Nutritional determinants and COVID-19 outcomes of older patients with COVID-19: a systematic review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, [S.L.], v. 95, p. 104411, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2021.104411>.

DERIN, Serhan *et al.* Effect of vitamin B12 deficiency on olfactory function. **International Forum Of Allergy & Rhinology**, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 1051-1055, 27 abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/alr.21790>.

DEVALIA, Vinod; HAMILTON, Malcolm S.; MOLLOY, Anne M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. **British Journal of Haematology**, [S.L.], v. 166, n. 4, p. 496-513, 18 jun. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12959>.

DING, Shuyi *et al.* Nutritional status alterations after chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with hematological malignancies: a retrospective study. **Supportive Care in Cancer**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 3321-3327, 5 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06639-2>.

DUARTE-MILLÁN, Miguel A. *et al.* Prognostic factors and combined use of tocilizumab and corticosteroids in a Spanish cohort of elderly COVID-19 patients. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 94, n. 4, p. 1540-1549, 7 dez. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27488>

EFSA. Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). **Efsa Journal**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 1-64, jul. 2015. <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4150>.)

ERKURT, Mehmet Ali *et al.* Effects of Cyanocobalamin on Immunity in Patients with Pernicious Anemia. **Medical Principles and Practice**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 131-135, 2008. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000112967>.

ESSAWI, Tamer A. *et al.* Helicobacter pylori, a causative agent of vitamin B12 deficiency. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [S.L.], v. 2, n. 05, p. 346-349, 1 out. 2008. Journal of Infection in Developing Countries. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.194>.

ESTOFOLETE, Cassia Fernanda *et al.* Predictors of death in COVID-19 vaccine breakthrough infections in Brazil. **Journal Of Infection**, [S.L.], p. 1-3, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.040>.

FARHAT, G. *et al.* Inadequacies of micronutrient intake in normal weight and overweight young adults aged 18–25 years: a cross-sectional study. **Public Health**, [S.L.], v. 167, p. 70-77, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2018.10.016>.

FDA. Food & Drug Administration. **In Vitro Diagnostics EUAs**. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/in-vitro-diagnostics-euas>. Acesso em: 22 fev. 2022.

FERNANDES, Queenie *et al.* Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics, and vaccines. **Annals Of Medicine**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 524-540, 8 fev. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2022.2031274>

GALMÉS, Sebastià; SERRA, Francisca; PALOU, Andreu. Current State of Evidence: influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the covid-19 pandemic framework. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 2738, 8 set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12092738>.

GAZONI, Fernanda Martins; MALEZAN, William Rafael; SANTOS, Fânia Cristina. B complex vitamins for analgesic therapy. **Revista Dor**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 52-56, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160013>.

GHERASIM, Carmen; LOFGREN, Michael; BANERJEE, Ruma. Navigating the B12 Road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 288, n. 19, p. 13186-13193, maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.r113.458810>.

GILLE, D.; SCHMID, A. Vitamin B12 in meat and dairy products. **Nutrition Reviews**, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 106-115, 14 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuu011>.

GOLDBERG, Henrique *et al.* A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 10, p. 397-404, fev. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s123045>.

GOMBART, Adrian F.; PIERRE, Adeline; MAGGINI, Silvia. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 236, 16 jan. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12010236>.

GORBALENYA, Alexander E *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-ncov and naming it sars-cov-2. **Nature Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 536-544, 2 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.

GRANT, William B. *et al.* Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 988, 2 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>.

GREEN, Ralph. Ins and outs of cellular cobalamin transport. **Blood**, [S.L.], v. 115, n. 8, p. 1476-1477, 25 fev. 2010. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-12-254037>.

GREEN, Ralph *et al.* Vitamin B12 deficiency. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-20, 29 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>.

GUERY, Benoit *et al.* Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission. **The Lancet**, [S.L.], v. 381, n. 9885, p. 2265-2272, jun. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60982-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60982-4).

GUPTA, Gaurav *et al.* Emerging dermatological symptoms in coronavirus pandemic. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 2447-2448, 5 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13466>.

HARIRI, Lida; HARDIN, C. Corey. Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 2, p. 182-183, 9 jul. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejme2018629>.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends In Immunology**, [S.L.], v. 41, n. 12, p. 1100-1115, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>

HERRMANN, Wolfgang; GEISEL, Jürgen. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. **Clinica Chimica Acta**, [S.L.], v. 326, n. 1-2, p. 47-59, dez. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00307-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00307-8).

HIGGINS, Julian P T; GREEN Sally. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**. 2013. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acesso em 22 de fevereiro de 2022.

HILGENFELD, Rolf. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. **Febs Journal**, [S.L.], v. 281, n. 18, p. 4085-4096, 11 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12936>.

HU, Ben *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 141-154, 6 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10223, p. 497-506, fev. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).

HUI, David S. *et al.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 91, p. 264-266, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.

HUMPHREY-MURTO, Susan *et al.* Using consensus group methods such as Delphi and Nominal Group in medical education research. **Medical Teacher**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 14-19, 12 nov. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/0142159x.2017.1245856>.

HUNT, A.; HARRINGTON, D.; ROBINSON, S. Vitamin B12 deficiency. **Bmj**, [S.L.], v. 349, n. 041, p. 5226-5226, 4 set. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5226>

JIMENEZ-GUARDEÑO, Jose M. *et al.* Drug repurposing based on a Quantum-Inspired method versus classical fingerprinting uncovers potential antivirals against SARS-CoV-2 including vitamin B12. **Biorxiv**, [S.L.], p. 1-40, 25 jun. 2021. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.06.25.449609>.

JONES, Stacey *et al.* Nutritional interventions in older people with COVID-19: an overview of the evidence. **Nursing Older People**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 14-20, 8 dez. 2021. RCN Publishing Ltd. <http://dx.doi.org/10.7748/nop.2021.e1368>.

KANDEEL, Mahmoud; AL-NAZAWI, Mohammed. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. **Life Sciences**, [S.L.], v. 251, p. 117627, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117627>.

KIM, Sangduk *et al.* Biological methylation of myelin basic protein: enzymology and biological significance. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 743-751, maio 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1357-2725\(97\)00009-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1357-2725(97)00009-5).

KLEE, George G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B (12) and folate. **Clinical Chemistry**, v. 46, n. 8 (pt2), p. 1277-83, maio 2000. <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/46.8.1277>.

KSIAZEK, Thomas G. *et al.* A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 348, n. 20, p. 1953-1966, 15 maio 2003. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa030781>.

KUJAWSKI, Stephanie A. *et al.*, Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 861-868, 23 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5>.

KULKARNI, Rajesh K.; KINIKAR, Aarti A.; JADHAV, Tushar. Fatal Covid-19 in a Malnourished Child with Megaloblastic Anemia. **The Indian Journal of Pediatrics**, [S.L.], v. 87, n. 9, p. 757-758, 17 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03408-7>.

LANGAN, Robert C; GOODBRED, Andrew J. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. **American Family Physician**.;96(6):384-389. 15 sep 2017. PMID: 28925645

LI, Peng; WU, Guoyao. Important roles of amino acids in immune responses. **British Journal of Nutrition**, [S.L.], v. 127, n. 3, p. 398-402, 15 nov. 2021. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114521004566>.

LI, Tuoyi *et al.* Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. **Nature Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-13, 2 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02401-7>

LIMA, A. Padilha de *et al.* Interplay between Inflammaging, Frailty and Nutrition in Covid-19: preventive and adjuvant treatment perspectives. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 67-76, 28 dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-021-1720-5>

MAHASE, Elisabeth. Covid-19: death rate is 0.66% and increases with age, study estimates. **Bmj**, [S.L.], p. 1327, 1 abr. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1327>.

MARSH, E. Neil G.; MELÉNDEZ, Gabriel D. Román. Adenosylcobalamin enzymes: theory and experiment begin to converge. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Proteins and Proteomics**, [S.L.], v. 1824, n. 11, p. 1154-1164, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.03.012>.

MARTINEZ-GUERRA, Bernardo A. *et al.* Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 50-59, 21 dez. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2021.2011619>.

MCCADDON, Andrew; REGLAND, Björn. COVID-19: a methyl-group assault? **Medical Hypotheses**, [S.L.], v. 149, p. 110543, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110543>.

MCLAUGHLIN, John M. *et al.* County-level vaccination coverage and rates of COVID-19 cases and deaths in the United States: an ecological analysis. **The Lancet Regional Health - Americas**, [S.L.], v. 9, p. 100191, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2022.100191>

MERT, Ali *et al.* Tocilizumab treatment in severe COVID-19: a multicenter retrospective study with matched controls. **Rheumatology International**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 457-467, 13 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04965-6>.

MINA, Michael J.; ANDERSEN, Kristian G. COVID-19 testing: one size does not fit all. **Science**, [S.L.], v. 371, n. 6525, p. 126-127, 8 jan. 2021. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.abe9187>.

MORAIS, Ana Heloneida de Araújo *et al.* Obesity and the increased risk for COVID-19: mechanisms and nutritional management. **Nutrition Research Reviews**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 209-221, 13 nov. 2020. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s095442242000027x>

MORITA, Chie *et al.* Clinical outcomes of corticosteroids for COVID-19 patients at the National Center for Global Health and Medicine during the first wave of infections. **Respiratory Investigation**, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 241-247, mar. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2021.11.001>.

MORLEY, John E. COVID-19 — The Long Road to Recovery. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, [S.L.], v. 24, n. 9, p. 917-919, set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-020-1497-y>.

NARAYANAN, Naveen; NAIR, Deepak T. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV -2 virus. **Iubmb Life**, [S.L.], v. 72, n. 10, p. 2112-2120, 18 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/iub.2359>.

NEGI, Shikha *et al.* Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 10, p. 1-12, 25 out. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441>.

NIELSEN, Marianne J. *et al.* Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 345-354, 1 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.76>.

O'LEARY, Fiona; SAMMAN, Samir. Vitamin B12 in Health and Disease. **Nutrients**, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 299-316, 5 mar. 2010. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu2030299>

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Painel de Controle (COVID-19)**. 2022a. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 22 fev. 2022

OMS. Organização Mundial Da Saúde. **COVID-19 vaccine tracker and landscape**. 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 23 fev. 2022

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Painel de Controle (COVID-19)**. 2022c. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 22 fev. 2022

OZSUREKCI, Yasemin *et al.* Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? **Pediatric Nephrology**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 3771-3776, 22 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05111-x>.

PANIZ, Clóvis *et al.* Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442005000500007>.

PANNÉREC, Alice *et al.* Vitamin B12 deficiency and impaired expression of amnionless during aging. **Journal Of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 41-52, 21 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12260>.

PASCARELLA, Giuseppe *et al.* COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. **Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 288, n. 2, p. 192-206, 13 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13091>.

PETERS, Micah D.J. *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. **Jbi Evidence Synthesis**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 2119-2126, 22 set. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.11124/jbies-20-00167>.

PFLIPSEN, M. C. *et al.* The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes: a cross-sectional study. **The Journal Of The American Board Of Family Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 528-534, 1 set. 2009. American Board of Family Medicine (ABFM). <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090044>.

PILOTTO, Andrea *et al.* Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. **Neurological Sciences**, [S.L.], v. 42, n. 12, p. 4903-4907, 15 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05586-4>.

PONTI, Giovanni *et al.* Homocysteine (Hcy) assessment to predict outcomes of hospitalized Covid-19 patients: a multicenter study on 313 covid-19 patients. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Cclm)**, [S.L.], v. 59, n. 9, p. 354-357, 26 mar. 2021. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2021-0168>.

QOMARA, Windi Fresha *et al.* Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 Treatment: a systematic review. **International Journal of General Medicine**, [S.L.], v. 14, p. 8557-8571, nov. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s332458>

QUADROS, Edward V. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. **British Journal of Haematology**, [S.L.], v. 148, n. 2, p. 195-204, jan. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x>.

RAGSDALE, Stephen W. Catalysis of Methyl Group Transfers Involving Tetrahydrofolate and B12. **Folic Acid and Folates**, [S.L.], p. 293-324, 2008. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s0083-6729\(08\)00410-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0083-6729(08)00410-x).

RAI, Praveen *et al.* Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. **Applied Microbiology And Biotechnology**, [S.L.], v. 105, n. 2, p. 441-455, jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>.

RAMAN, Renuka; PATEL, Krishna J.; RANJAN, Kishu. COVID-19: unmasking emerging sars-cov-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. **Biomolecules**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 993, 6 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom11070993>.

RANDACCIO, Lucio *et al.* Vitamin B12: unique metalorganic compounds and the most complex vitamins. **Molecules**, [S.L.], v. 15, n. 5, p. 3228-3259, 30 abr. 2010. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15053228>.

REDMOND, A. Efficacy of Vitamin B12 in the Alleviation of the Lightning Pains of Tabes Dorsalis. **Sexually Transmitted Infections**, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 118-119, 1 jun. 1957. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/sti.33.2.118>.

RICHARDSON, David P.; LOVEGROVE, Julie A. Nutritional status of micronutrients as a possible and modifiable risk factor for COVID-19: a UK perspective. **British Journal of Nutrition**, [S.L.], v. 125, n. 6, p. 678-684, 20 ago. 2020. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s000711452000330x>.

SRITIPSUKHO, Paskorn *et al.* Comparing real-life effectiveness of various COVID-19 vaccine regimens during the delta variant-dominant pandemic: a test-negative case-control study. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 585-592, 16 fev. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2022.2037398>

ROMAIN, M. *et al.* The Role of Vitamin B12 in the Critically Ill—a Review. **Anaesthesia And Intensive Care**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 447-452, jul. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0310057x1604400410>.

SAEED, Farhan *et al.* Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – a review. **Food And Agricultural Immunology**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 205-229, 13 out. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09540105.2015.1079600>.

SANCHEZ-PIEDRA, Carlos *et al.* Impact of environmental and individual factors on COVID-19 mortality in children and adolescents in Mexico: an observational study. **The Lancet Regional Health - Americas**, [S.L.], v. 8, p. 100184, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2022.100184>.

SARDU, Celestino *et al.* Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: is covid-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 1417, 11 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051417>.

SCOTT, John M. The Methyl Folate Trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid-induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. **The Lancet**, [S.L.], v. 318, n. 8242, p. 337-340, ago. 1981. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)90650-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90650-4).

SELVA, Kevin J. *et al.* Systems serology detects functionally distinct coronavirus antibody features in children and elderly. **Nature Communications**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-14, 1 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22236-7>.

SHAKERI, Habibesadat *et al.* Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 94, n. 1, p. 141-146, 21 ago. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27277>.

SHIPTON, Michael J; THACHIL, Jecko. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. **Clinical Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 145-150, 30 mar. 2015. Royal College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>.

SINGH, Yogendra *et al.* SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. **Dermatologic Therapy**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 1-3, 7 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dth.13871>

STABLER, Sally P. Vitamin B12 Deficiency. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 368, n. 2, p. 149-160, 10 jan. 2013. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1113996>.

STABLER, Sally P.; ALLEN, Robert H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. **Annual Review of Nutrition**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 299-326, 14 jul. 2004. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440>.

TAMURA, J *et al.* Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of cd8+ t lymphocytes and natural killer (nk) cell activity in vitamin b12-deficient patients by methyl-b12 treatment. **Clinical And Experimental Immunology**, [S.L.], v. 116, n. 1, p. 28-32, abr. 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>.

TAN, Chuen Wen *et al.* Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). **Nutrition**, [S.L.], v. 79-80, p. 111017, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>.

THAKKAR, K; BILLA, G. Treatment of vitamin B12 deficiency–Methylcobalamine? Cyancobalamine? Hydroxocobalamin?-clearing the confusion. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 1-2, 13 ago. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.165>.

TIAN, Sijia *et al.* Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 80, n. 4, p. 401-406, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>

TOH, Ban-Hock; VAN DRIEL, Ian R.; GLEESON, Paul A. Pernicious Anemia. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 337, n. 20, p. 1441-1448, 13 nov. 1997. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199711133372007>.

TRICCO, Andrea C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 169, n. 7, p. 467-473, 2 out. 2018. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m18-0850>.

VAN KEMPEN, Theo A. T. G.; DEIXLER, Elisabeth. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin d, on energy (atp) metabolism and on severity of covid-19. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, [S.L.], v. 320, n. 1, p. 2-6, 1 jan. 2021. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00474.2020>.

VANNUCCHI, Helio; MONTEIRO, Thaís Helena. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Cobalamina (Vitamina B12)**. São Paulo: Ilsi Brasil International Life Sciences Institute do Brasil, 2010. 13 v. Disponível em: <<https://ilsil.org/publication/funcoes-plenamente-reconhecidas/>>. Acesso em 31 de janeiro de 2022

VERDECCHIA, Paolo *et al.* The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 76, p. 14-20, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, [S.L.], v. 323, n. 11, p. 1061, 17 mar. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WANG, Hong. Homocysteine induces inflammatory transcriptional signaling in monocytes. **Frontiers In Bioscience**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 685, 2013. IMR Press. <http://dx.doi.org/10.2741/4131>.

WATANABE, Fumio; BITO, Tomohiro. Vitamin B12 sources and microbial interaction. **Experimental Biology and Medicine**, [S.L.], v. 243, n. 2, p. 148-158, 7 dez. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1535370217746612>

WEE, Andrew Kien Han. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – Is vitamin B12 deficiency an accomplice? **Medical Hypotheses**, [S.L.], v. 146, p. 110374, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110374>.

XU, Gang *et al.* A Single-Center Randomized Controlled Trial of Local Methylcobalamin Injection for Subacute Herpetic Neuralgia. **Pain Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 884-894, 8 abr. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/pme.12081>.

YAMAKAWA, Kazuma *et al.* Japanese rapid/living recommendations on drug management for COVID-19: updated guidelines (september 2021). **Acute Medicine & Surgery**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-17, jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ams2.706>.

YANG, Zongguo *et al.* Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. **Aging**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 6037-6048, 10 abr. 2020. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.102999>.

ZHANG, Zhao *et al.* Distinct Disease Severity Between Children and Older Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): impacts of ace2 expression, distribution, and lung progenitor cells. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 73, n. 11, p. 4154-4165, 2 jan. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1911>.

ZHOU, Peng *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, [S.L.], v. 579, n. 7798, p. 270-273, 3 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

ANEXO 1 - Checklist PRISMA-ScR para a elaboração da Revisão de Escopo

Seção	Item	Item do PRISMA-ScR <i>checklist</i>
Título	1	Papel da vitamina B12 na fisiopatologia da COVID-19
Resumo estruturado	2	Resumo estruturado; irá incluir a contextualização da pesquisa, objetivos, critérios de elegibilidade, fontes de evidência (bases de dados), métodos de mapeamento, resultados e conclusões que se relacionem com as questões e objetivos da revisão.
Racional	3	Perguntas: Se a suplementação de vitamina B12 altera o curso da COVID-19? Quem? Deficiência de B12 Justificativa: Prática clínica – observação de que há prescrição em casos de deficiência e essa é maior causa de procura. Graus de deficiência: alterar o curso da COVID-19 Estratégia: PECO/PICO
Objetivos	4	Esclarecer: - O metabolismo da vitamina B12 (síntese, alimentação, excreção, suplementação); - A associação de vitamina B12 com a patogênese da COVID-19; - A associação de deficiência de vitamina B12 com a patogênese da COVID-19; - A suplementação da vitamina B12 na COVID-19.
Protocolo e registro	5	O protocolo preliminar contendo os objetivos, a justificativa, os critérios de seleção dos artigos/evidências e os métodos de análise será elaborado e registrado na plataforma <i>Open Science Framework (OSF)</i> (https://osf.io).
Critérios de elegibilidade	6	Serão incluídos artigos selecionados em bases de dados que estejam alinhados a estrutura conceitual do projeto: Descritores: <ul style="list-style-type: none"> •<i>Vitamin B12</i>; •<i>B12</i> •<i>Cyanocobalamin</i>; •<i>Methylcobalamin</i>; •<i>Cobalamins</i>; •<i>Cobalamin</i>; •<i>Covid-19</i>; •<i>2019-ncov</i>; •<i>Covid19</i>; •<i>Coronavirus</i>; •<i>Sars-cov-2</i>; •<i>Pandemic</i>

Seção	Item	Item do PRISMA-SCR checklist
		<p>Booleanos: AND e NOT</p> <p>Serão excluídos artigos que não se enquadrarem na estrutura conceitual do projeto. Serão incluídos estudos em inglês e português, com acesso ao texto completo.</p>
Fontes de informação	7	<p>National Library of Medicine (PubMed), disponível em https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/; - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), disponível em https://lilacs.bvsalud.org/; - Cochrane Library, disponível em https://www.cochranelibrary.com/</p>
Pesquisa	8	<p>As chaves de buscas foram definidas para todas as bases de dados. As definições as chaves e a busca pelos artigos serão realizadas por 2 pesquisadores.</p>
Seleção das fontes de evidência	9	<p>O <i>software Rayyan</i> (https://www.rayyan.ai/) será utilizado para seleção dos artigos a serem incluídos por 2 pesquisadores independentes. Serão avaliados os títulos, palavras-chave, resumos e texto na íntegra dos artigos selecionados de forma independente sendo que discrepâncias serão decididas por um terceiro pesquisador.</p>
Mapeamento de dados	10	<p>Planilha de extração</p>
Itens extraídos	11	<p>Serão coletadas informações e as seguintes informações: - Autor <i>et al</i>, país de publicação, ano de publicação, periódico de publicação, tipo de estudo, deficiência de B12, pacientes com COVID-19, suplementação ou deficiência de B12.</p>
Avaliação crítica de fontes individuais de evidência	12	<p>Será realizada avaliação crítica das fontes de evidência incluídas (artigos) quanto aos seguintes quesitos: - Dados quantitativos relacionados à deficiência de vitamina B12 ou suplementação de vitamina B12 em indivíduos com COVID-19.</p>
Síntese dos resultados	13	<p>Tabelas e representações gráficas.</p>
Diagrama das seleções de fontes de evidência	14	<p>Elaboração de um diagrama de fluxo PRISMA 2020 para revisões de escopo disponível em http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram</p>
Características das fontes de evidência	15	<p>Serão descritas as características de cada fonte de evidência (artigo ou compilação de artigos da mesma categoria) juntamente com suas referências (autor, ano, local do estudo). Ainda, serão elaborados resumos com detalhes de</p>

Seção	Item	Item do PRISMA-SCR checklist
		fontes individuais de evidência em tabelas e apêndices, conforme necessário.
Avaliação crítica dentro de fontes de evidência	16	Se necessário, nova análise crítica será realizada após compilação das evidências, a fim de manter a aderência a estrutura conceitual do projeto. Será etapa similar ao item 12.
Resultados de fontes individuais de evidência	17	Serão relatadas informações de cada artigo ou categorias de artigos em apêndice ou arquivo suplementar.
Síntese dos resultados	18	Os dados serão compilados em mapas estruturais em modelo similar ao mapa publicado em Tricco AC, Zarin W, Rios P, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M. <i>et al.</i> Engaging policy-makers, health system managers, and policy analysts in the knowledge synthesis process: a scoping review. <i>Implement Sci.</i> 2018;13:31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433543/
Resumo da evidência	19	Resumo das principais descobertas na tentativa de responder à pergunta da pesquisa.
Limitações	20	Todas as limitações observadas durante a realização da revisão serão reportadas a fim de priorizar a real discussão dos resultados obtidos.
Conclusões	21	A partir da realização da revisão de escopo, serão compiladas discussões das evidências encontradas. Ainda serão apontadas as potenciais implicações da revisão no manejo da COVID-19.
Apoio	22	Mestrado Profissional em Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina.

