

Hipersensibilidade à Vitamina B12 – A possibilidade de dessensibilização

Vitamin B12 hypersensitivity – The possibility of desensitization

Rev Port Imunoalergologia 2005; 13 (2): 177-185

Ana Célia Costa¹, Manuel Branco Ferreira², Amélia Spínola Santos³, Elisa Pedro⁴,
Antero Palma-Carlos⁵, Manuel Pereira Barbosa⁶

¹ Interna de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria

² Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa, Assistente Hospitalar, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria

³ Assistente Hospitalar, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria

⁴ Assistente Hospitalar Graduada, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria

⁵ Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina de Lisboa

⁶ Professor Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria

RESUMO

Introdução: Na prática clínica, a vitamina B12 é frequentemente prescrita mas nem sempre necessária. Quando absolutamente indispensável, significa que, na maioria dos doentes, tem de ser administrada durante toda a vida. Embora raras, podem ocorrer reacções de hipersensibilidade à vitamina B12, mesmo após várias administrações. Em situação de hipersensibilidade a todas as alternativas comerciais eficazes, deve-se ponderar a possibilidade de dessensibilização em doentes que necessitem desta terapêutica. Os autores descrevem a marcha diagnóstica e o protocolo de dessensibilização intramuscular à vitamina B12 realizados em dois doentes. **Material e métodos:** Foram incluídos em protocolo de dessensibilização intramuscular dois doentes com deficiência de vitamina B12 e história de reacções de hipersensibilidade durante tratamento com as preparações comerciais de vitamina B12. O primeiro doente desencadeou reacção anafiláctica após administração intramuscular de hidroxicoBALAMINA e o segundo desenvolveu manifes-

tações de urticária generalizada e angioedema da face após administração de cianocobalamina intramuscular e cobamamida oral. Realizaram-se testes cutâneos em picada e intradérmicos com as várias preparações comerciais de vitamina B12 disponíveis em Portugal, que foram positivos. Em ambos os doentes, iniciou-se dessensibilização com cianocobalamina em regime de Hospital de Dia. **Resultados:** A dessensibilização decorreu sem intercorrências nos dois doentes. Actualmente, estão medicados com cianocobalamina intramuscular: o primeiro na dose de 500µg quinzenalmente e o segundo 1mg mensalmente, com boa tolerância, atingindo-se níveis séricos de vitamina B12 e parâmetros hematológicos normais. **Conclusão:** Nos doentes alérgicos às preparações comerciais de vitamina B12, deve-se escolher a forma (hidroxycobalamina ou cianocobalamina) com menor reactividade observada nos testes cutâneos, para efectuar a dessensibilização, possibilitando a manutenção de forma eficaz e com boa tolerância de um tratamento indispensável à vida.

Palavras-chave: alergia à vitamina B12, dessensibilização à vitamina B12

ABSTRACT

Background: In clinical practice, vitamin B12 is often prescribed but not always needed. If there is real need, it is frequently for lifelong therapy. Although rare, allergic reactions associated to vitamin B12 could happen, even after several administrations. When patients are sensitized to all vitamin B12 commercial formulations, the possibility of desensitization should be considered. The authors describe the diagnostic procedures and the desensitization protocol performed in two patients. **Material and Methods:** Two patients with vitamin B12 deficit and history of allergic reactions occurring during treatment with different commercial preparations of vitamin B12, were included. The first patient developed anaphylactic reaction after intramuscular administration of hydroxycobalamin and the second patient had a generalized urticaria and angioedema after intramuscular cyanocobalamin and oral cobamamid administration. Skin prick tests and intradermal tests were performed with vitamin B12 commercial preparations available in Portugal. Both patients were submitted to an intramuscular desensitization protocol with cyanocobalamin in our hospital setting. **Results:** The desensitization protocol occurred without adverse reactions. At present, both patients are treated with intramuscular cyanocobalamin: 500µg every 2 weeks in the first patient and 1mg every month in the second, with good tolerance, normal hematologic counts and normal serum vitamin B12 levels. **Conclusions:** In patients sensitized to all vitamin B12 commercial formulations available, the less reactive form of vitamin B12 (hydroxycobalamin or cyanocobalamin) in skin tests, should be selected to a desensitization protocol, allowing maintenance of an indispensable treatment with good efficacy and tolerance.

Key-words: vitamin B12 allergy, vitamin B12 desensitization

INTRODUÇÃO

A vitamina B12 ou cobalamina resulta da união assimétrica de quatro grupos pirrólicos em torno de um átomo de cobalto. A cobalamina pode ser convertida em duas formas metabolicamente activas: a metilcobalamina e a adenosilcobalamina^{1,2}.

A cobalamina constitui um cofactor essencial para duas enzimas, a metionina sintetase e a L-metilmalonil-CoA mutase, intervindo em dois processos metabólicos fundamentais.

A metionina sintetase requer a metilcobalamina como cofactor para a transferência do grupo metil do metil-tetra-hidrofolato para a homocisteína, formando metionina e tetra-hidrofolato, reacção necessária à síntese do heme. Por outro lado, a ausência de conversão da homocisteína em metionina pode ser, em parte, responsável pelas alterações neurológicas, já que a metionina sintetizada nesta reacção é necessária para a produção de colina e fosfolípidos contendo colina, cuja deficiência desencadeia lesão do sistema nervoso^{1,2}.

A L-metilmalonil-CoA mutase requer a adenosilcobalamina para converter metilmalonil-CoA a succinil-CoA, numa reacção de isomerização. A ausência deste cofactor promove elevação dos níveis teciduais de metilmalonil CoA e seu precursor, propionil CoA. Como consequência, ácidos gordos não fisiológicos contendo um número ímpar de átomos de carbono são sintetizados e incorporados nos lípidos neuronais, efeitos que podem originar uma mielina instável e consequente desmielinização^{1,2}.

A vitamina B12 ingerida nos alimentos requer, para a sua absorção, uma glicoproteína secretada pela célula parietal da mucosa gástrica, denominada factor intrínseco. Esta glicoproteína combina-se com a vitamina B12, formando um complexo que é captado por receptores específicos nas células mucosas do íleo terminal. Uma vez no citoplasma das referidas células, o factor intrínseco é destruído e a vitamina B12 transferida para outra proteína de transporte, a transcobalamina II (TC II). O complexo vitamina B12-TC II é secretado para a cor-

rente sanguínea, a partir da qual é rapidamente captado pelo fígado, medula óssea e outras células. Normalmente, cerca de 2 mg de vitamina B12 estão depositados no fígado e outros 2 mg armazenados no organismo em geral. De acordo com as necessidades mínimas diárias, seriam necessários 3 a 6 anos para um indivíduo se tornar deficiente em vitamina B12 se a sua absorção fosse interrompida abruptamente^{1,2}.

Dependendo da gravidade, a deficiência de vitamina B12 desencadeia, para além dos sintomas característicos de anemia, manifestações gastrointestinais e neurológicas que podem ser graves. As primeiras resultam do efeito da deficiência da cobalamina na rápida proliferação do epitélio gastrointestinal e da megaloblastose no epitélio do intestino delgado, que provoca síndrome de malabsorção. As alterações neurológicas são as mais preocupantes, iniciando-se com desmielinização, seguindo-se a degeneração axonal e eventual morte neuronal, tornando-se irreversíveis mesmo após tratamento adequado. Situações clínicas que condicionem diminuição marcada ou ausência de produção do factor intrínseco desencadeiam défice de vitamina B12, sendo indispensável a sua reposição durante toda a vida, habitualmente por via parentérica devido à deficiente absorção acompanhante^{1,2}.

Embora raramente, têm sido descritas reacções alérgicas imediatas (cutâneas, respiratórias e/ou anafilácticas) após a administração parentérica de vitamina B12^{3-11, 15-17}, mesmo depois de vários anos de terapêutica^{4,7,17}. Em Portugal, a vitamina B12 é sintetizada para uso terapêutico sob três formas, cianocobalamina (CC), hidroxicobalamina (HC) e cobamamida (C), para administração intramuscular, sendo a cobamamida e a cianocobalamina utilizáveis também por via oral. Na literatura, existem referências de doentes com reacções a uma forma de cobalamina que são capazes de tolerar outra formulação alternativa^{16,17}. No entanto, poderá ocorrer sensibilização a todas as preparações comerciais parentéricas de vitamina B12. Nestes casos, a via oral pode ser uma alternativa, embora esteja também associada à ocorrência de reacções ou possa ser ineficaz para compensar a defi-

ciência de vitamina B12. Deste modo, a possibilidade de indução de tolerância constitui uma alternativa viável para estes doentes. O primeiro e único protocolo com sucesso, descrito na literatura em 1997, foi efectuado na Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria por alguns dos autores do presente trabalho¹¹. Posteriormente, em 1998¹⁵, há referência a uma tentativa de dessensibilização com HC em doente com reacção imediata de urticária e angioedema (incluindo envolvimento laríngeo), apresentando testes cutâneos em picada e intradérmicos negativos. Nesse protocolo administraram-se doses crescentes de HC, a intervalos de 15 minutos, a partir da concentração de 0.05 µg. Cerca de 10 minutos após a dose de 125 µg, o doente desenvolveu uma reacção semelhante à anterior. A medicação prévia com anti-histamínicos não preveniu o aparecimento das manifestações clínicas descritas.

A referenciação à nossa Unidade de um segundo doente com história de hipersensibilidade à vitamina B12, por via intramuscular e oral, confirmada nos testes cutâneos para todas as preparações comerciais disponíveis, levou-nos à realização de um segundo esquema de dessensibilização.

Assim, no presente trabalho, os autores descrevem a marcha diagnóstica e o protocolo de dessensibilização intramuscular à vitamina B12 realizados nos dois doentes, adaptado às particularidades clínicas de cada um (gravidade da reacção e intensidade de reactividade cutânea).

MATERIAL E MÉTODOS

Caso 1

O primeiro caso clínico refere-se a um doente com 54 anos, com diagnóstico clínico e laboratorial de anemia perniciosa, medicado com hidroxocobalamina 5000 µg intramuscular trimestral. Cerca de 20 minutos após a sexta injeção iniciou urticária e angioedema generalizados, vômitos, taquicardia e hipotensão, negando toma de outros fármacos na semana precedente. A anafilaxia

resolveu após medicação com epinefrina subcutânea, hidroxizina intramuscular e prednisolona endovenosa no serviço de urgência.

Caso 2

O segundo caso clínico refere-se a um doente de 60 anos, com antecedentes de gastrectomia total Bilroth I por carcinoma gástrico e consequente impossibilidade de absorção de vitamina B12. Medicado com cianocobalamina 1mg intramuscular mensalmente durante 18 meses. Sem outras terapêuticas associadas durante o tratamento. Cerca de 15 minutos após a décima-oitava administração, iniciou urticária generalizada e angioedema da face, que cedeu à terapêutica com hidroxizina intramuscular e prednisolona endovenosa no serviço de urgência. Suspendeu a terapêutica durante 6 anos. Por agravamento progressivo da anemia, reiniciou terapêutica com vitamina B12 por via oral (cobamamida 1mg) que suspendeu após um mês de tratamento por desenvolvimento de idêntica sintomatologia cutânea.

Nos antecedentes pessoais e familiares de ambos os doentes não havia história de atopia ou reacções alérgicas.

Para confirmar a hipersensibilidade à vitamina B12, os doentes foram submetidos a testes cutâneos em picada e intradérmicos com preparações comerciais injectáveis de HC, CC e C, com diluições em água destilada, inicialmente de 1:10 000 e com uma progressão logarítmica. Adicionalmente, efectuaram-se os controlos positivo (hidrocloridrato de histamina 10 mg/ml) e negativo (solução salina) em picada. No primeiro doente, os testes cutâneos em picada revelaram pápula com diâmetro médio de 8 mm com a histamina e de 4 mm com a HC, tendo sido negativos com CC. Os testes intradérmicos foram positivos com HC (9 mm) e CC (5 mm) na concentração de 1:10, documentando-se negatividade com o controlo negativo. No segundo caso, os testes cutâneos em picada com HC, CC e C foram negativos e os intradérmicos positivos a partir da concentração de 1/100 (HC com 9 mm, CC com 7 mm e C com 8 mm) para as três

Quadro 1. Resultados dos testes cutâneos com as várias preparações de vitamina B12

		Caso 1		Caso 2	
Testes cutâneos (diâmetro médio da pápula / mm)					
		Em picada*	Intradérmicos	Em picada**	Intradérmicos
Hidroxocobalamina (5000 µg/ml)	1/10000	-	-	-	-
	1/1000	-	-	-	-
	1/100	-	-	-	9
	1/10	-	9	-	10
	1/1	4	10	-	11
Cianocobalamina (1 µg/ml)	1/10000	-	-	-	-
	1/1000	-	-	-	-
	1/100	-	-	-	7
	1/10	-	5	-	8
	1/1	-	6	-	9
Cobamamida (5000 µg/ml)	1/10000	NR	NR	-	-
	1/1000	NR	NR	-	-
	1/100	NR	NR	-	8
	1/10	NR	NR	-	9
	1/1	NR	NR	-	10

Histamina = 8* e 7** mm
NR - não realizado

preparações de vitamina B12 (Quadro 1).

Adicionalmente, realizaram-se testes cutâneos em picada com uma bateria alargada de aeroalergénios e alergénios alimentares, assim como com os solventes da vitamina B12 que foram negativos em ambos os doentes. Dado o facto da preparação de CC incluir óleo de sésamo, realizou-se teste cutâneo em picada com semente de sésamo que foi negativo.

Os testes cutâneos em picada e intradérmicos com as mesmas preparações e nas mesmas diluições foram efectuados em cinco voluntários saudáveis com resultados negativos.

RESULTADOS

Dessensibilização

Após discussão dos casos clínicos com os respectivos hematologistas e com o consentimento informado escrito

dos doentes, decidiu-se realizar um protocolo de dessensibilização adaptado a cada doente e eventualmente ajustado de acordo com os valores hematológicos, até alcançar a dose terapêutica de vitamina B12. A dessensibilização foi efectuada em Hospital de Dia, sob supervisão médica, com acesso venoso mantido até 6 horas após a última administração de cada dia. Utilizou-se uma preparação comercial de cianocobalamina (1000 µg/ml) intramuscular que foi diluída a 1:100 no primeiro caso e a 1:500 no segundo caso, dada a maior reactividade observada nos testes cutâneos deste doente.

Nos Quadros 2 e 3 estão indicadas as doses efectuadas em cada um dos doentes do protocolo (três dias no doente 1 e cinco dias no doente 2). Não foram observadas quaisquer reacções adversas em nenhum dos doentes.

Quadro 2. Protocolo de dessensibilização à cianocobalamina utilizado no Caso 1
(10 injeções i.m. a intervalos de 30 minutos / 3 dias)

Dia	Diluições / concentrações	Quantidade administrada (ml)	Dose cumulativa / dia
1º	1ª Diluição 1:100 (10µg/ml)	0.10ml → 0.20ml → 0.50ml	8µg
2º	2ª Diluição 1:10 (100µg/ml)	0.10ml → 0.20ml → 0.40ml → 0.80ml	150µg
3º	3ª Diluição 1:1 (1000µg/ml)	0.15ml → 0.25ml → 0.50ml	900µg

Quadro 3. Protocolo de dessensibilização à cianocobalamina utilizado no Caso 2
(11 injeções i.m. a intervalos de 30 minutos / 5 dias)

Dia	Diluições / Concentrações	Quantidade administrada (ml)	Dose cumulativa / dia
1º	1ª Diluição 1:500 (2µg/ml)	0.5ml → 1.0ml → 2.0ml	7 µg
2º	2ª Diluição 1:50 (20µg/ml)	0.5ml → 1.0ml	30 µg
3º	3ª Diluição 1:10 (100µg/ml)	0.4ml → 1.0ml	140 µg
4º	4ª Diluição 1:5 (200µg/ml)	1.0ml → 1.5ml	500 µg
5º	5ª Diluição 1:1 (1000µg/ml)	0.5ml → 0.5ml	1000 µg

Seguimento

Os dois doentes estão medicados com cianocobalamina intramuscular, no primeiro caso na dose de 500 µg 15/15 dias desde há cerca de 8 anos e no segundo caso com 1mg mensal desde há 4 anos, atingindo-se níveis séricos de vitamina B12 e parâmetros hematológicos normais, sem quaisquer intercorrências, nomeadamente reacções alérgicas.

DISCUSSÃO

O organismo humano não sintetiza cobalamina, sendo necessário uma ingestão mínima de 2.5 µg na dieta, exclusivamente através de produtos animais.

Em doentes com anemia perniciosa ou com ressecção gástrica extensa, a absorção de vitamina B12 é inadequada e a sua imprescindível suplementação deve ser efectuada por via parentérica. As preparações comerciais disponíveis no nosso País são a cianocobalami-

na, a hidroxicobalamina e a cobamamida, administradas por via intramuscular.

As reacções alérgicas à vitamina B12 são raras mas podem ser graves³ e ocorrerem mesmo após vários anos de terapêutica^{4,7,17}. Nos doentes apresentados, a história clínica e a positividade dos testes cutâneos na leitura imediata sugerem um mecanismo mediado pela IgE. Alguns autores demonstraram, também, positividade dos testes de libertação de histamina pelos basófilos *in vitro*⁵. A maioria das manifestações clínicas descritas são do tipo imediato, nomeadamente cutâneas (prurido, urticária e angioedema), respiratórias (dispneia e broncospasmo), choque anafiláctico e morte^{3-11, 15-17}. Raramente, podem ocorrer reacções de hipersensibilidade tardia traduzidas por dermatite de contacto devido ao anel de cobalto contido nesta vitamina, mas a dermatite pode aparecer sem sensibilidade ao cobalto demonstrável, ou seja, com testes epicutâneos (*patch tests*) negativos para o cobalto. A dermatite pode também ser desencadeada num contexto ocupacional ou durante te-

rapêutica prolongada com este fármaco¹²⁻¹⁴.

As reacções de hipersensibilidade podem ser provocadas por cianocobalamina^{9,17}, hidroxicobalamina^{5,6,8,9,11,15-17} ou ambas^{7,10}. Na literatura, existem descrições de doentes com anemia perniciosa e boa tolerância à cianocobalamina que sofreram reacção anafiláctica quando tratados com hidroxicobalamina^{5,15,16}. Em dois desses casos, os testes cutâneos eram positivos para a hidroxicobalamina e negativos para a cianocobalamina, pelo que se optou por terapêutica com cianocobalamina intramuscular em doses crescentes (0.1 mg; 0.5 mg; 1 mg) até à dose terapêutica (1 mg) de manutenção mensal^{5,15}. Nos doentes apresentados no nosso trabalho, obtiveram-se resultados positivos nos testes cutâneos intradérmicos para as duas preparações intramusculares (1:10 no caso 1 e 1:100 no caso 2), embora com uma reactividade cutânea inferior para a cianocobalamina nos dois doentes. Alguns autores referem que a via oral pode ser uma alternativa para estes doentes^{4, 10}, mas reacções alérgicas também podem ocorrer⁷, como verificámos no segundo doente. Por outro lado, a eficácia terapêutica é significativamente menor devido à deficiente absorção nestas situações clínicas e existe, paralelamente, uma menor adesão do doente à terapêutica oral para toda a vida.

Alguns autores conseguiram tratar doentes com reacções imediatas associadas à terapêutica com vitamina B12, mediante medicação com corticóides (dexametasona) ou anti-histamínicos (terfenadina) antes de cada administração de vitamina B12¹⁷. Mas esta profilaxia, por vezes, não é eficaz, como descreve Vidal, em que a medicação prévia com anti-histamínicos não preveniu a ocorrência de urticária e angioedema, com envolvimento laringeo, após administração de HC em doente alérgico⁵. Por outro lado, essas descrições referem-se a doentes com clínica compatível com reacção alérgica (urticária/angioedema e choque anafiláctico) imediatamente após terapêutica com vitamina B12, mas com testes cutâneos em picada e intradérmicos e testes de libertação de histamina para HC e CC negativos. Estes resultados, provavelmente, reflectem o facto de a anafi-

laxia poder ser consequência de impurezas retidas durante a biossíntese das preparações de vitamina B12 ou de substâncias adicionadas às soluções, como solventes ou conservantes^{3,17-19}. Nas preparações intramusculares disponíveis em Portugal, o solvente utilizado é álcool benzil, devendo ser excluída a presença de sensibilização através dos testes cutâneos. Os dois doentes descritos não apresentavam reactividade cutânea com o solvente.

Nestes dois casos apresentados procedemos à realização de um protocolo de dessensibilização com a cianocobalamina, por parecer a forma menos alergizante em ambos os doentes, traduzida por uma menor reactividade cutânea¹¹. No caso 2 optou-se por um protocolo mais lento, em 5 dias, iniciado por uma dose com menor concentração, em virtude de o doente apresentar positividade nos testes cutâneos para uma diluição maior, o que fazia supor uma maior reactividade ao fármaco. Por outro lado, a periodicidade e a dose de manutenção para cada doente foram adaptadas individualmente em conformidade com o hematologista; no primeiro doente uma dose quinzenal de 500 µg e no segundo 1mg mensal, de modo a manterem níveis séricos normais e constantes de vitamina B12. Deste modo, foi administrado no último dia a dose total de manutenção, embora no primeiro doente se obtivesse uma dose cumulativa no último dia (900 µg) superior à pretendida (500 µg), de modo a permitir uma maior segurança nas administrações futuras, dada a maior gravidade da reacção alérgica. O protocolo de dessensibilização decorreu sem intercorrências, terminando com sucesso e permitindo a instuição de uma terapêutica indispensável para a vida destes doentes.

No entanto, há a referir o facto de as preparações parentéricas terem alguns inconvenientes, nomeadamente a dor associada à sua aplicação e a necessidade de pessoal médico ou de enfermagem para a sua administração. Por outro lado, a via parentérica por si só constitui um risco acrescido para a ocorrência de reacções, inclusive anafilaxia, durante a dessensibilização¹⁵. Deste

modo, vários autores têm vindo a utilizar a vitamina B12, de forma experimental, por via nasal, com bons resultados. Slot *et al* estudaram seis doentes com ressecções do estômago e íleo terminal, apresentando níveis de vitamina B12 inferiores a 200 ng/l. Uma dose de 1500 µg de hidroxocobalamina foi aplicada intranasalmente nos dias 0, 14 e 21. Todos os doentes apresentaram um aumento da concentração de vitamina B12 cerca de 1 hora após a aplicação nasal, atingindo um aumento de oito vezes em relação aos níveis basais, que se manteve durante 1 semana após a administração, sem efeitos adversos²⁰.

Recentemente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou uma preparação de vitamina B12 (cianocobalamina) para aplicação intranasal (Nascobal®) semanalmente. Está comercializada nos EUA²¹ mas ainda não disponível no nosso País.

Por outro lado, a forma intranasal de vitamina B12 não tem o solvente álcool benzil na sua constituição. Dado não existirem preparações parentéricas sem este conservante, esta nova preparação permite o tratamento de doentes com deficiência de vitamina B12 que estão sensibilizados ao álcool benzil²². Assim, a via intranasal parece ser uma boa alternativa, minimizando a possibilidade de reacções alérgicas, embora não esteja disponível na maioria dos países, incluindo Portugal.

CONCLUSÃO

Embora o risco seja diminuto, a administração parentérica de vitamina B12 pode originar reacções alérgicas graves, e esta possibilidade deve ser conhecida de todos os médicos.

Perante uma suspeita de alergia à vitamina B12, deverão ser efectuados testes cutâneos para as três preparações comerciais disponíveis. Em situação em que a administração intramuscular é a única via eficaz disponível, deve-se ponderar a realização de um protocolo de dessensibilização, efectuado sempre em meio hospitalar sob vigilância clínica apertada pelo imunoalergologista.

Para a dessensibilização, deve-se escolher a forma de vitamina B12 menos alergizante, baseada nos testes cutâneos, e efectuar um protocolo adaptado às necessidades de cada doente.

Nos dois casos descritos, o protocolo de dessensibilização decorreu com segurança e eficácia, permitindo a instituição de uma terapêutica indispensável à vida do doente.

Embora nos EUA se tenha iniciado, recentemente, a comercialização de vitamina B12 por via nasal, na maioria dos países não existe esta alternativa, pelo que a possibilidade de dessensibilização por via intramuscular em doentes com sensibilização a todas as preparações comerciais oferece uma alternativa para estes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Kurt J. Isselbacher, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. vol 2. McGraw-Hill; 2004: 1726-31.
2. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003: 62-81.
3. Bedfordt PD. Side-effects of preparation of vitamin B12. *Br Med J* 1962; 1: 690.
4. Ugwu CN, Gibbins FJ. Anaphylactic reaction to vitamin B12 appearing after several years of treatment. *Age Ageing* 1981; 10: 196-97.
5. De Blay F, Sager MF, Hirth C, Alt M, Chamouard P, Baumann R, Pauli G. IgE - mediated reaction to hydroxycobalamin injection in patient with pernicious anaemia. *Lancet* 1992; 339: 1535-36.
6. Hodving G. Anaphylactic reaction after injection of vitamin B12. *Br Med J* 1968; 3: 102.
7. James J, Warin RP. Sensitivity to cyanocobalamin and hydroxycobalamin. *Br Med J* 1971; 2: 262.
8. Auzepy P, Veissieres JF, Deparis M. Letter: Anaphylactic shock caused due to hydroxycobalamin. *Nouv Presse Med* 1974; 3: 152.
9. Dally S, Gaultier M. Anaphylactic shock caused by hydroxycobalamin. *Nouv Presse Med* 1976; 5: 1917.
10. Woodliff HJ. Allergic reaction to cyanocobalamin injection. *Med J Aug* 1986; 144: 223.
11. Branco-Ferreira M, Clode MH, Pereira-Barbosa MA, Palma-Carlos AG. Anaphylactic reaction to hydroxycobalamin. *Allergy* 1997; 52: 118-19.
12. Fisher AA. Cobalt dermatitis. In: *Contact dermatitis*. 2nd ed.

- Philadelphia: Lea & Febiger, 1973: 112-15.
13. Price ML, MacDonald DM. Cheilitis and cobalt allergy related to ingestion of vitamin B12. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 352.
 14. Rodriges A, Echechia S, Alvarez M, Muro M. Occupational contact dermatitis from vitamin B12. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 271.
 15. Vidal C, Lorenzo A. Anaphylactoid reaction to hydroxycobalamin with tolerance of cyanocobalamin. *Postgrad Med J* 1998; 74: 702.
 16. Heyworth-Smith D, Hogan PG. Allergy to hidroxicobalamin, with tolerance of cianocobalamin. *Med J Aust* 2002; 177: 162-63.
 17. Tordjman R, Genereau T, Guinépain MT, Weyer A, Lortholary O, Royer I, Casassus P, Guillevin L. Reintroduction of vitamin B12 in 2 patients with prior B12-induced anaphylaxis. *Eur J Haematol* 1998; 60: 269-70.
 18. Wilson JP, Solimando DA Jr, Edwards MS. Parenteral benzyl alcohol-induced hypersensitivity reaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 689-91.
 19. Grant JA, Bilodeau PA, Guernsey BG, Gardner FH. Unsuspected benzyl alcohol hypersensitivity. *N Engl J Med* 1982; 306: 108.
 20. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxycobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology* 1997; 113: 430-33.
 21. Vasquez E. New vitamin B12 gel, instead of injection. *Posit Aware* 1998; 9: 17.
 22. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Twarog FJ, Dioun AF. Adverse reactions to vitamin B12 injections due to benzyl alcohol sensitivity: successful treatment with intranasal cyanocobalamin. *Allergy* 2004; 59: 1023-24.