



## Dosagem e rastreio de B12 em gestantes

Dosage and screening of vitamin B12 in pregnant women

Dosis y detección de vitamina B12 en mujeres embarazadas

Maria Clara Correa Dias<sup>1</sup>, Débora Kevllyn Sousa Pereira<sup>3</sup>, Andrew Yaan Mendes Rosa<sup>1</sup>, Marina Fernandes Carvalho<sup>3</sup>, Flávia Souza Pinheiro<sup>3</sup>, Bruna Mayrink Heringer<sup>1</sup>, Jade Vargas Ferreira Teixeira<sup>1</sup>, Gabriela Azevedo de Souza Siqueira<sup>1</sup>, Ana Carolina da Silva Frizoni<sup>1</sup>, Juliana Barroso Zimmermann<sup>1,2,3</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a dosagem sérica de vitamina B12 em gestantes e a importância do rastreio no pré-natal. **Métodos:** Tratou-se de um estudo piloto, longitudinal, com 79 gestantes atendidas. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi de  $31,4 \pm 7,4$  anos, com média de 2,3 gestações  $\pm 1,3$ ;  $0,9 \pm 1,0$  partos e  $0,3 \pm 0,7$  abortos. A dosagem de vitamina B12 foi de  $374 \pm 190$  pg/ml, sendo considerada normal em 75% das gestantes estudadas, limítrofe em 16,7%, baixa em 6,9% e alta em 1,4%. No segundo trimestre, a média de B12 foi de  $321 \pm 191$  pg/ml, com 20,8% com dosagem baixa, 39,6% normal e 37,5% limítrofe. No terceiro trimestre, a média de B12 foi de  $302 \pm 222$  pg/ml, com 28,2% com dosagem baixa, 28,2% normal, 38,5% limítrofe e 5,1% elevada. Não houve associação entre as dosagens de vitamina B12 e o consumo de carne, leite e ovos ( $p > 0,05$ ). Não houve casos de confusão, demência, perda de sensibilidade ou formigamento em membros, mas houve associação com diabetes mellitus gestacional (DMG). **Conclusão:** Considerando a queda da vitamina B12 ao longo do pré-natal e o grande número de dosagens limítrofes, o rastreio no pré-natal deve ser considerado.

**Palavras-chave:** Vitamina B12, cuidado pré-natal, anemia.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the serum dosage of vitamin B12 in pregnant women and the importance of prenatal screening. **Methods:** A pilot, longitudinal, study, with 79 patients pregnant women. **Results:** The average age of the patients was  $31.4 \pm 7.4$  years, with an average of 2.3 pregnancies  $\pm 1.3$ ;  $0.9 \pm 1.0$  deliveries and  $0.3 \pm 0.7$  abortions. The vitamin B12 was  $374 \pm 190$  pg/ml, being considered normal in 75% of the pregnant women studied, borderline in 16.7%, low in 6.9% and high in 1.4%. In the second trimester, the average B12 was  $321 \pm 191$  pg/ml, with 20.8% with low dosage, 39.6% normal and 37.5% borderline. In the third trimester, the average B12 was  $302 \pm 222$  pg/ml, with 28.2% with low dosage, 28.2% normal, 38.5% borderline and 5.1% elevated. There was no association between the dosages of vitamin B12 and the consumption of meat, milk and eggs ( $p > 0.05$ ). There were no cases of confusion, dementia, loss of sensitivity or limb tingling, but there was association with gestational diabetes mellitus (GDM). **Conclusion:** Considering the decline of vitamin B12 throughout the prenatal period and the large number of borderline dosages, prenatal screening should be considered.

**Keywords:** B12 Vitamin, Prenatal care, Anaemia.

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los niveles séricos de vitamina B12 en mujeres embarazadas y la importancia del cribado prenatal. **Métodos:** Este fue un estudio piloto longitudinal, con 79 gestantes. **Resultados:** La edad media de

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Barbacena. Fundação José Bonifácio Lafayette Andrada. Barbacena - MG.

<sup>2</sup> Clínica de Ginecologia e Obstetrícia Zimmermann. Juiz de Fora - MG.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora - MG.

las pacientes fue  $31,4 \pm 7,4$  años, con un promedio de  $2,3$  embarazos  $\pm 1,3$ ;  $0,9 \pm 1,0$  partos y  $0,3 \pm 0,7$  abortos. La dosis de vitamina B12 fue de  $374 \pm 190$  pg/ml, considerándose normal en el 75% de las gestantes estudiadas, límite en el 16,7%, baja en el 6,9% y alta en el 1,4%. En el segundo trimestre, el promedio de B12 fue de  $321 \pm 191$  pg/ml, con 20,8% en dosis baja, 39,6% normal y 37,5% en el límite. En el tercer trimestre, la media de B12 fue de  $302 \pm 222$  pg/ml, siendo 28,2% dosis baja, 28,2% normal, 38,5% límite y 5,1% alta. No hubo asociación entre las dosis de vitamina B12 y el consumo de carne, leche y huevos ( $p > 0,05$ ). No hubo casos de confusión, demencia, pérdida de sensibilidad u hormigueo en las extremidades, pero sí asociación con diabetes mellitus gestacional (DMG). **Conclusion:** Considerando la caída de la vitamina B12 durante la atención prenatal y el gran número de dosis dudosas, se debe considerar el cribado prenatal.

**Palabras clave:** Vitamina B12, atención prenatal, anemia.

## INTRODUÇÃO

As vitaminas são elementos necessários ao organismo e obtidas a partir de produtos de origem animal ou vegetal. Cada vitamina desempenha uma função no organismo, sendo utilizada nas reações metabólicas controladas por enzimas e coenzimas. Em geral, são divididas em dois grupos de acordo com a sua solubilidade em hidro e lipossolúveis (RUBERT A, et al., 2017).

A vitamina B12 é hidrossolúvel e sua fonte restringe-se a alimentos de origem animal, como leite, carne e ovos (RUBERT A, et al., 2017). Age na formação de hemácias, na síntese de DNA e no equilíbrio do sistema nervoso, sendo essencial para a síntese de proteínas, fosfolípidios e neurotransmissores (EL BEITUNE P, et al., 2020). Por isso, as dietas vegetarianas e veganas podem determinar déficits nutricionais (SEBASTIANI G, et al, 2019).

Fazem parte do grupo das cobalaminas e de acordo com o ligante ocorre a formação de diferentes elementos. Sendo assim, quando se liga ao grupo metil, ocorre a formação da metilcobalamina e se for hidroxil forma-se a hidroxicobalamina. Em geral, o termo vitamina B12 refere-se a hidroxicobalamina ou cianocobalamina, ainda que possa ser aplicado para todas as cobalaminas. A forma predominante no soro é a metilcobalamina, e no citosol, a adenosilcobalamina (PANIZ C, et al., 2005).

É liberada pela digestão de proteínas de origem animal, sendo ligada a transcobalamina que faz a transferência da vitamina B12 para o fator intrínseco gástrico (FIG), que é produzido pelas células parietais do estômago. A ligação da vitamina B12 ao FIG forma um complexo resistente à degradação enzimática na luz intestinal, sendo absorvida no íleo terminal. O FI não é absorvido, sendo expelido sem transformação. Assim, a vitamina B12 chega na circulação portal, sendo distribuída para as células. A falta de FI está associada à atrofia gástrica, que se traduz em deficiência da vitamina B e determina a anemia perniciosa, na qual podem ser encontrados anticorpos anti-FI e anti células parietais (PANIZ C, et al., 2005)

O déficit de vitamina B12 ocorre em torno de 20%, na população geral, mas nos países em desenvolvimento há relatos de alta deficiência de vitamina B12 em gestantes, lactantes e crianças em período de amamentação. Mesmo em crianças maiores, há relatos dessa deficiência de até 50%. A deficiência em crianças está associada à irritabilidade, anorexia e déficit de crescimento físico e mental. Níveis baixos de vitamina B12 nos primeiros anos de vida determinam déficit cognitivo e da fala. Relata-se ainda resistência insulínica em crianças expostas à hipovitaminose de B12 intraútero (CAVALCANTI RA, 2018).

O déficit de vitamina B12 está também associado à anemia macrocítica, aos defeitos do tubo neural e a perdas fetais, resultantes da mutação da metileno-tetra-hidrofolato-redutase (MTHFR). Em pacientes com estas mutações e hiper-homocisteinemia, a perda recorrente da gravidez é uma possibilidade. A suplementação de folato, vitaminas B6 e B12 para a redução das concentrações totais de homocisteína tem um efeito benéfico no resultado da gravidez (SERAPINAS D, et al., 2017).

Pode-se dizer que as mulheres no ciclo gravídico-puerperal expressam alta frequência de anemia e suas consequências deletérias. Para melhorar essa condição, o Ministério da Saúde implantou a suplementação medicamentosa de ferro. Além disso, em 2004, a exemplo do que ocorreu em diversos países, como Canadá e Estados Unidos, o Ministério da Saúde estabeleceu a fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e

ácido fólico. Entretanto, pouca atenção vem sendo dada à vitamina B12 e seu déficit que comprovadamente aumenta o risco de defeitos do tubo neural, constituindo-se uma alteração congênita relativamente comum e evitável. Entretanto, a dosagem de vitamina B12 não faz parte da propedêutica obstétrica atual, o que já chama atenção, especialmente com o aumento do veganismo na população (RASHID S, et al., 2021).

Baseado no exposto, propõe-se realizar um estudo piloto para avaliar a dosagem de vitamina B12 na gravidez e sua associação com a dieta, bem como verificar a importância dessa dosagem ser incluída na rotina pré-natal.

## **METODOS**

### **Tipo de Estudo e Pacientes**

Trata-se de estudo longitudinal, piloto, onde foram estudadas gestantes atendidas em regime pré-natal. Considerando 1200 o número de gestantes atendidas por mês nesses serviços, a frequência de déficit de vitamina B12 de 30 a 50% na população, com erro beta de 20% e grau de confiança de 95%, haveria necessidade de 235 gestantes para essa avaliação. Considerando ser um estudo piloto, utilizou-se dados clínicos e laboratoriais de 79 pacientes (PANIZ C, et al., 2005).

Da anamnese, foram utilizados aspectos epidemiológicos e obstétricos (idade, gesta, partos prévios, abortos), dieta (consumo de ovos, carne e leite), bem como os resultados dos exames de vitamina B12, ferritina e homocisteína. Além disso, as intercorrências no pré-natal decorrentes do déficit de vitamina B12 foram também avaliadas, como: malformações de tubo neural, mialgia, glossite, palidez, fadiga, fraqueza muscular. As pacientes foram acompanhadas mensalmente até 36 semanas e, a seguir, semanalmente até o parto. Foram excluídas aquelas pacientes que não tiveram no mínimo seis consultas de pré-natal, aquelas com anemias hereditárias e aquelas que não permitiram que seus dados fossem utilizados para o estudo ou que não seguiram o protocolo do serviço.

Em relação ao consumo de carne, leite e ovos utilizou-se o padrão do serviço que consiste em considerar como NÃO para as mulheres que não consumiam leite, carne ou ovos ou que consumiam menos de uma vez por semana (ZIMMERMMANN JB, et al., 2020). Na classificação SIM, incluíram-se aquelas que consumiam leite, carne ou ovos do seguinte modo: baixo — de uma até duas vezes por semana; regular - três vezes por semana; bom — acima de três vezes por semana (ZIMMERMMANN JB, et al., 2020). As porções nas refeições não foram avaliadas pelas dificuldades de definir um padrão de medida.

### **Avaliações laboratoriais**

As dosagens laboratoriais foram realizadas trimestralmente. O primeiro exame refletiu o nível basal da paciente no início do pré-natal, sem qualquer profilaxia ou reposição de vitaminas.

A anemia ferropriva foi diagnosticada quando o nível de hemoglobina estava abaixo de 11 mg/dl ou ferritina <15 mcg/dl. A dosagem de ferritina foi realizada em todas as pacientes com hemoglobina baixa, para a caracterização da anemia ferropriva. O tratamento foi realizado conforme protocolo dos serviços (ZIMMERMMANN JB, et al, 2021).

Para a vitamina B12, considerou-se deficiência quando sua dosagem sérica estava abaixo de 200 pg/ml, dosagem limítrofe quando estava entre 200 e 300 pg/ml e normal quando acima de 300 pg/ml. A medida de vitamina B12 sérica é o teste mais utilizado para diagnosticar deficiência de vitamina B12, pela facilidade e baixo custo. Entretanto, essa dosagem apresenta várias limitações porque sofre influência das concentrações das proteínas ligantes.

Para resolver esse problema, incluiu-se a dosagem da homocisteína. A hiper-homocisteinemia é um indicador sensível de deficiência de vitamina B12, pois aparece precocemente, antes mesmo dos sintomas clínicos. A dosagem de homocisteína foi realizada por cromatografia líquida e seus valores normais foram considerados entre 5 e 15 micro moles/L. Para este estudo, considerou-se elevada quando maior que 15 e baixa quando menor que 5 (PANIZ C, et al., 2005).

A anemia macrocítica foi diagnosticada quando os níveis de hemoglobina estavam abaixo de 11 mg/dl, associada ao aumento do volume corpuscular médio (VCM > 100 flil) (ZIMMERMANN JB, et al., 2021). A dosagem de vitamina B12 foi realizada pelo método de quimioluminescência, com jejum mínimo de 4 horas.

### Estatística

Os dados foram digitados diretamente em planilha Excel e depois exportados para o Epi Info vs 6.0. Os testes estatísticos utilizados foram a análise da variância (ANOVA) ou teste T para comparação de médias entre grupos ou teste qui quadrado para variáveis categóricas ou, quando necessário, o teste de Kruskal Wallis (Teste H). O nível de significância foi  $p < 0,05$ .

### Considerações éticas

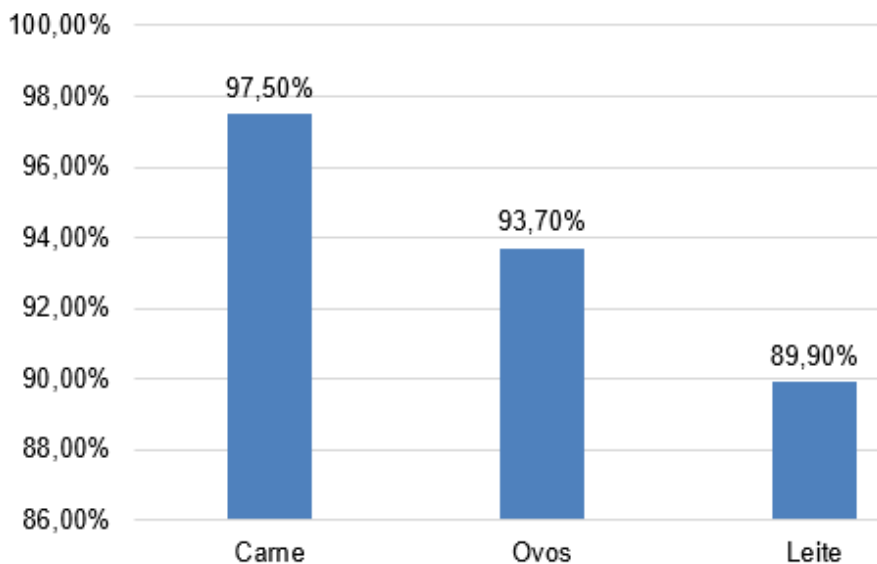
O presente estudo foi enviado através da Plataforma Brasil e aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Barbacena sob o parecer número 5.465.865 e CAAE 59286922.9.0000.8307.

## RESULTADOS

Foram estudadas 79 pacientes atendidas em regime de pré-natal de alto risco. A média de idade das pacientes foi de  $31,4 \pm 7,4$  anos, com média de 2,3 gestações  $\pm 1,3$ ,  $0,9 \pm 1,0$  partos e  $0,3 \pm 0,7$  abortos. Dentre as patologias prévias identificaram-se com maior frequência a HAC (13,9%;  $n = 11$ ) e o DMG (20,3%,  $n = 16$ ).

A patologia tireoidiana foi identificada em uma paciente e o diabetes prévio em 4 pacientes. Em relação a ingestão de leite, carne e ovos, observaram-se que a grande maioria das pacientes consumiam carne, ovos e leite, conforme **Figura 2**.

**Figura 1** – Consumo de carne, ovos e leite pelas pacientes estudadas.



Fonte: Dias MCC, et al., 2024.

Entretanto, quando se avaliou a frequência desse consumo, nem todas as pacientes souberam dar uma informação precisa. Apenas 25 pacientes tinham um consumo de leite considerado bom (71,4%) e 44 pacientes não souberam informar quanto consumiam de leite diariamente.

Em relação à ingestão de carne, 43 pacientes não informaram a média de consumo diário e 86,1% tinham um consumo considerado de bom padrão. Quando se avaliou a ingestão de ovos, 38,9% das pacientes não consumiam o alimento e apenas 10 (27,8%) tinham o consumo considerado bom, conforme **Tabela 1**.

**Tabela 1** - Frequência de consumo de leite, carne e ovos pelas pacientes estudadas.

Consumo	Leite		Carne		Ovos	
	N	%	N	%	N	%
Nenhum	8	22,9	2	5,6	14	38,9
Baixo	0	0	0	0	7	19,4
Regular	2	5,7	3	8,3	5	13,9
Bom	25	71,4	31	86,1	10	27,8
Total	35	100%	35	100%	36	100%
NI	44*		43*		43*	

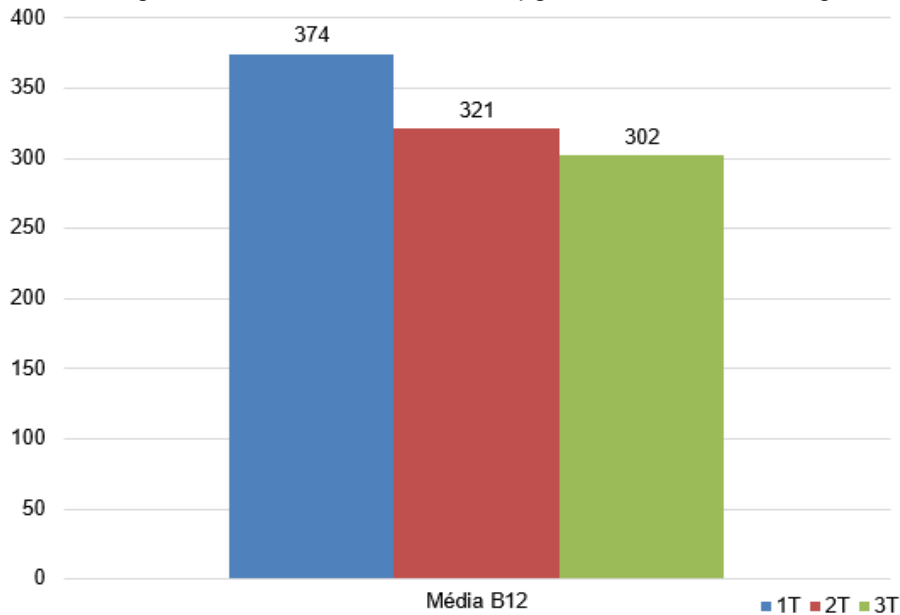
**Legenda:** NI= Não informaram o consumo de leite = foram excluídas do cálculo da percentual\*.

**Fonte:** Dias MCC, et al., 2024.

A média de vitamina B12 foi de  $374 \pm 190$  pg/ml, sendo os valores máximo e mínimo de 1042 e 69,2 pg/ml, sendo assim a dosagem de B12 foi considerada normal em 75% das gestantes estudadas, limítrofe em 16,7%, baixa em 6,9% e alta em uma paciente (1,4%).

No segundo trimestre a média de B12 foi de  $321 \pm 191$  pg/ml sendo o valor mínimo de 94 e o máximo de 1248 pg/ml. Neste trimestre 20,8% apresentavam dosagem baixa, 39,6% dosagem normal e 37,5% dosagem limítrofe. No terceiro trimestre a média de B12 foi de  $302 \pm 222$  pg/ml, com valores mínimo de 88 pg/ml e máximo de 1220 pg/ml, sendo que 28,2% das pacientes tinham dosagem baixa, 28,2% dosagem normal, 38,5% dosagem limítrofe e 5,1% com dosagem elevada (**Figura 2**). Desta forma, identificou-se queda da vitamina B12 ao longo dos trimestres gestacionais (**Figura 3**).

**Figura 2** – Dosagem média de vitamina B12 em pg/ml nos três trimestres gestacionais.



**Legenda:** 1T = primeiro trimestre; 2T= segundo trimestre; 3T terceiro trimestres.

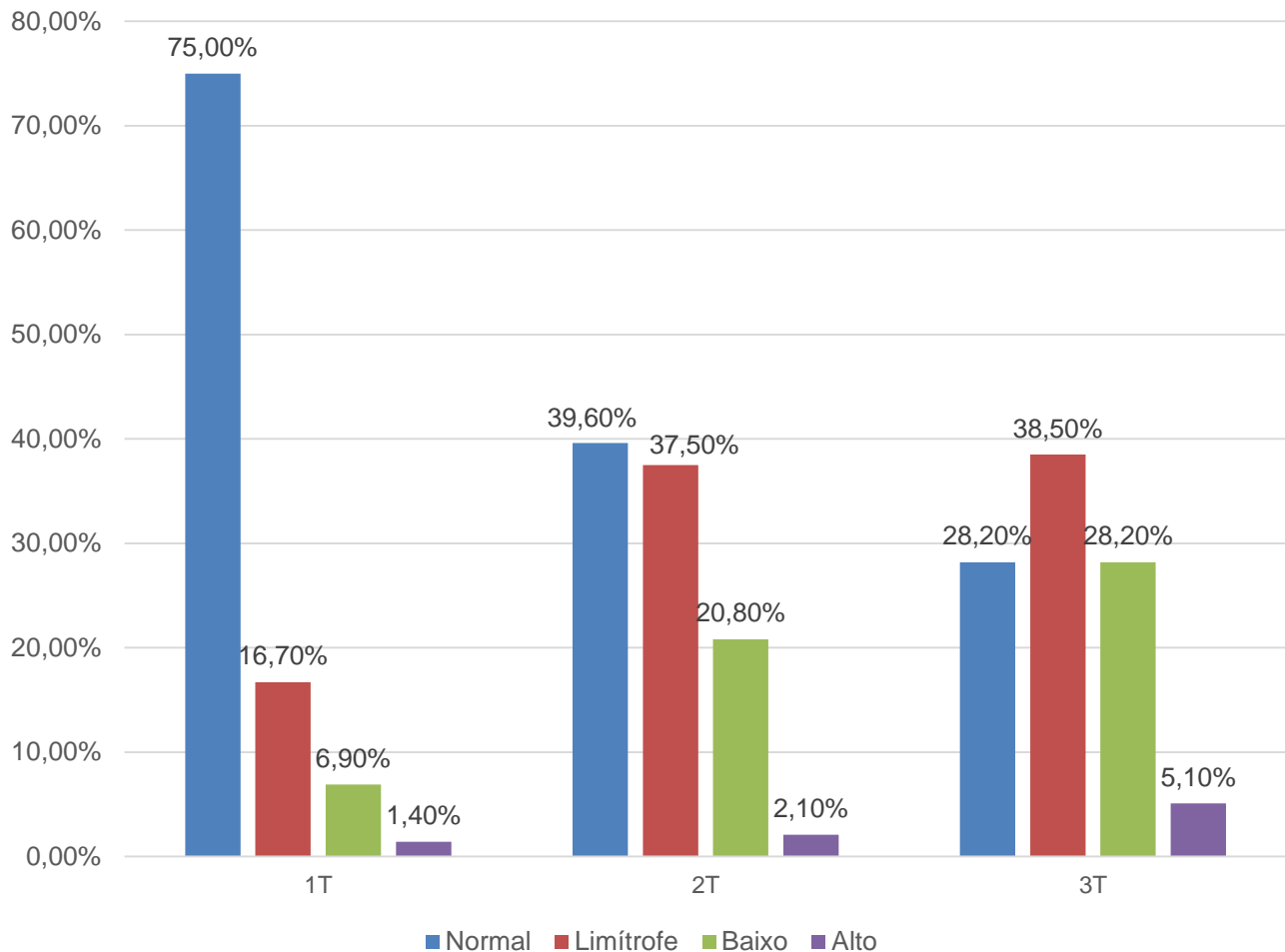
**Fonte:** Dias MCC, et al., 2024.

A homocisteína foi também avaliada sendo considerada normal na maioria das pacientes (63,3%). Realizou-se associação entre a dosagem de homocisteína inicial e vitamina B12 de forma que houve associação entre a menor dosagem de B12 e aumento da homocisteína ( $p < 0,001$ ), de forma que a média de vitamina B12 em pacientes com homocisteína elevada foi de  $215 \pm 54,8$  pg/ml e no grupo com homocisteína normal foi de  $467 \pm 179$  pg/ml.

Realizou-se associação entre a dosagem de vitamina B12 e o consumo de carne, leite e ovos. Não houve associação entre o consumo de leite e a dosagem de vitamina B12 no primeiro ( $p=0,71$ ), no segundo ( $p=0,13$ ) e no terceiro ( $p=0,25$ ) trimestre, independente do tipo de consumo. Não houve associação entre o consumo

de carne e as dosagens de vitamina B12 no primeiro ( $p=0,2$ ), segundo ( $p=0,3$ ) e terceiro ( $p=0,4$ ) trimestre, independente do tipo de consumo. Também não houve associação entre o consumo de ovo e a dosagem de vitamina B12 no primeiro ( $p=0,9$ ), segundo ( $p=0,21$ ), terceiro ( $p=0,86$ ) trimestre.

**Figura 3** – Dosagem de vitamina B12 em pg/ml nos três trimestres gestacionais. Observa-se aumento das dosagens limítrofe e baixas e queda da dosagem normal de vitamina B12 ao longo do pré-natal.



**Legenda:** 1T = primeiro trimestre; 2T= segundo trimestre; 3T terceiro trimestre.

**Fonte:** Dias MCC, et al., 2024.

Não houve casos de confusão, demência, perda de sensibilidade ou formigamento em membros. Os casos de anemia identificados foram também comparados com os níveis de hemoglobina e não houve nenhum caso de anemia megaloblástica, sendo identificado apenas casos de anemia ferropriva nessa população. A média de hemoglobina no primeiro, segundo e terceiro trimestre foi respectivamente  $12,9 \pm 0,9$ ;  $12,0 \pm 1,0$  e  $12,3 \pm 0,9$ . Quando se comparou a dosagem de vitamina B12 e diabetes gestacional, verificou-se associação entre a diabetes gestacional e a dosagem de vitamina B12 no terceiro trimestre ( $p=0,01$ ).

## DISCUSSÃO

Diversos micronutrientes podem influenciar na inflamação e no estresse oxidativo no início da gravidez. Sabe-se que as vitaminas A e D, o zinco e os ácidos graxos podem influenciar na função imunitária, enquanto as vitaminas C, E, B-6, B-12 e o ácido fólico podem reduzir os danos oxidativos na placenta. Nutrientes como as vitaminas A, B-6, B-12, ácido fólico e o zinco afetam a embriogênese e podem estar relacionados com a abortamentos e malformações fetais. Estes nutrientes estão envolvidos em várias vias bioquímicas, como a da homocisteína, e influenciam processos como a metilação que, por sua vez, afeta a replicação e a

diferenciação celular (RAMAKRISHNAN U, et al., 2012). A concentração sérica de vitamina B12, de forma fisiológica, está reduzida durante a gravidez, estando associado à hemodiluição, ao transporte para o feto e pela redistribuição da cobalamina. Estes eventos justificam a dosagem decrescente de vitamina B12 no presente estudo. A necessidade total do feto durante o período da gestação é estimada em 50 µg, enquanto as reservas maternas em mulheres com dieta sem restrições são estimadas em >1000 µg, confirmando que as reservas corporais de vitamina B12 são adequadas para satisfazer as necessidades fetais durante a gestação, entretanto, nas pacientes com dosagem limítrofe ou baixa, não existe reserva adequada (BONDEVIK G, et al., 2001; RASHID S, et al., 2021).

Por isso, vários estudos sugerem a realização de triagem neonatal para detectar deficiências moderadas e graves de vitamina B12 devido à sua praticidade e eficácia, além da inclusão de avaliação do estado do folato e da vitamina B12 em protocolos nacionais, com a padronização dos métodos utilizados para medir as concentrações de vitaminas no sangue e a aplicação de pontos de corte universais (DE BENOIST B, 2008).

Acredita-se que alimentos de origem animal, como peixes, carnes, aves, ovos e laticínios devem ser incluídos na dieta. A dieta vegetariana ou vegana imputa maior risco de deficiência de vitamina B12, sendo necessária a suplementação (SUKUMAR N, et al., 2016; EL BEITUNE P, et al., 2020; MEANS RT, et al., 2023).

Embora a maioria das gestantes tenham relatado o consumo de carne, ovos e leite, a frequência desse consumo não foi avaliada de forma eficaz, considerando que muitas pacientes não souberam identificar qual o consumo destes alimentos diariamente, o que pode ter influenciado na avaliação entre o consumo de derivados animais e dosagem de vitamina B12 no sangue materno.

Desta forma, apesar de não terem sido observadas associações significativas entre o consumo de carne, leite e ovos e os níveis de vitamina B12, outras pesquisas fizeram essa associação. Acredita-se que uma dieta materna completa no âmbito de macro e micronutrientes é capaz de promover um ambiente adequado para o crescimento e desenvolvimento fetal. (MEANS RT, et al, 2023; EL BEITUNE P, et al., 2020).

Os resultados deste estudo mostram que ao longo dos trimestres gestacionais, a dosagem de vitamina B12 no sangue materno decresceu e, portanto, pode haver necessidade de suplementação. Alguns estudos associaram esse déficit ao aumento de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Metanálise realizada por Rogne T, et al., 2017 com 18 estudos não verificou associação linear entre os níveis maternos de B12 na gravidez e o peso ao nascer, mas a deficiência de B12 (<148 pmol/L) foi associada a um maior risco de baixo peso ao nascer (RR= 1,15; IC= 1,01 – 1,31).

Houve uma associação linear entre os níveis maternos de B12 e o nascimento prematuro (por cada aumento de 1 desvio padrão em B12, RR = 0,89, IC 95%: 0,82, 0,97), por isso, sugere-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados sobre suplementação de vitamina B12 durante a gravidez. Outro estudo, identificou que as concentrações mais altas de vitamina B12 no plasma materno ( $\geq 150$  pmol/L) durante a 28ª semana de gestação foram associadas a quocientes de desenvolvimento mental significativamente mais altos ( $p=0,035$ ) e maiores quocientes de desenvolvimento social ( $p=0,029$ ) em crianças com 2 anos de idade (VEENA SR, et al., 2010).

Por outro lado, um estudo de coorte no Canadá, com os mesmos pontos de corte para a vitamina B12, não encontrou associação significativa com os resultados neurocognitivos dos filhos aos 18 meses de idade, após análise entre a 16ª e a 36ª semana de gestação. (BHATE VK, et al., 2012). Apesar de não ter sido o objetivo deste estudo, esses resultados mostram a necessidade premente de se avaliar a vitamina B12 na rotina de pré-natal habitual, considerando as repercussões de seu déficit. Entretanto, a suplementação de vit. B12 pode não estar isenta de riscos. A dosagem elevada foi identificada, neste estudo, em 5,1% dos casos, entretanto, a simples suspensão da suplementação foi suficiente para o retorno aos níveis adequados, não se identificando danos associados no pré-natal.

Entretanto, até o momento, maior preocupação tem sido o déficit, mas não a dosagem elevada, acreditando que a simples suspensão da suplementação ou a excreção pelo organismo sejam efeitos compensatórios suficientes. Apesar disso, estudos mostram que a inclusão de vitaminas em muitos alimentos

e até bebidas fortificadas podem trazer alterações bioquímicas como a redução transitória no fluxo de homocisteína acompanhada por aumentos de betaína, vitamina B6, vitamina B12, colina, folato e taurina e embora estes impactos sejam provavelmente de curta duração, os resultados mostraram que as bebidas fortificadas com quantidades excessivas de vitaminas não são metabolicamente inertes, mas provavelmente resultam numa maior secreção de insulina e em secreção diferencial de hormônios intestinais para processar as cargas excessivas de vitaminas (MAYENGBAM S, et al., 2019). Essas observações podem ser extrapoladas para a suplementação. Sendo assim, o uso de vitamina B12 na gravidez deve ser cuidadoso e realizado na vigência de necessidade. Por isso, a dosagem pode ser o primeiro caminho para identificarmos as gestantes de risco.

Importante ressaltar que o estado materno de vitamina B12, tanto na gravidez quanto no pós-parto, se correlaciona com as concentrações da vitamina no leite materno e com o estado neonatal de suprimento da cobalamina (DE BENOIST B, 2008). Sendo assim, um bebê nascido de uma mãe com deficiência de vitamina B12 poderia nascer deficiente ou desenvolvê-la durante o período de amamentação exclusiva, o que geralmente ocorre entre o 4º e o 6º mês de vida. Estudos epidemiológicos sobre a deficiência de vitamina B12 durante a gestação têm mostrado associações com crescimento inadequado, comprometimento da função psicomotora e do desenvolvimento cerebral, os quais podem ser irreversíveis (BONILLA C, et al., 2012)

Para a gestante, os riscos maternos incluem fadiga, palidez, taquicardia, baixa tolerância ao exercício e desempenho de trabalho abaixo do ideal. Ademais, pode aumentar a necessidade de transfusão de sangue, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e descolamento prematuro da placenta (DE BENOIST B, 2008). Neste estudo, não identificamos casos de confusão, demência, perda de sensibilidade ou formigamento em membros, o que pode estar associado ao baixo tempo de exposição ao déficit, sendo recuperado com a suplementação. Os casos de anemia identificados foram também comparados com os níveis de hemoglobina e não houve nenhum caso de anemia megaloblástica, sendo identificado apenas casos de anemia ferropriva nessa população, principal causa de anemia em gestantes (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021).

Por outro lado, houve associação com diabetes gestacional. Sendo assim, aquelas pacientes com menores níveis de B12 no terceiro trimestre, foram aquelas que tiveram maior frequência de diabetes gestacional. Outros estudos vêm mostrando essa associação (CHEN X, et al., 2021; MAHER A, MALEFORA AS, 2021; KRISHNAVENI GV, et al., 2009). Estudo de Chen X, et al., 2021 verificou que a vitamina B12 foi significativamente associada ao risco de DMG (OR =1,14 por 100 pg/mL; p = 0,002).

A explicação para tal associação parece estar associado ao metabolismo de carbonos. Acredita-se que o cenário mais problemático ocorra quando há desequilíbrio de vitamina B, com alto teor de folato e baixo teor de vitamina B12. Este estado nutricional pode ocorrer em mulheres com deficiência de vitamina B12 que excedem a suplementação recomendada de ácido fólico.

No entanto, os mecanismos patológicos por trás desta relação não são claros, mas sugere-se que a relação folato/B12 alterada, determina uma deficiência funcional de folato através do processo de metilação, prejudicando a remetilação da homocisteína e a regeneração de folatos para a síntese e reparação do DNA, disfunção endotelial, estresse oxidativo e comprometimento da conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA, que tem sido associada à resistência à insulina. Acredita-se que a resistência à insulina contribua para a etiologia do DMG (MAHER A, MALEFORA AS, 2021).

A suplementação de B12 foi realizada apenas nas pacientes com níveis baixos e limítrofes. Não se fez suplementação em gestantes com níveis considerados normais ou elevados, sendo acompanhado trimestralmente, exceto em casos de pacientes bariátricas, cuja suplementação já faz parte de sua rotina habitual. A suplementação foi realizada com medicação oral para as dosagens limítrofes e intramuscular para as dosagens baixas, conforme protocolo do serviço onde se recomenda 1000 mcg intramuscular mensalmente para os casos de dosagens séricas baixas. Para os casos de dosagens limítrofes utilizou-se a dosagem de 1000 mcg diariamente por via oral. O controle foi realizado com as dosagens de homocisteína e vitamina B12 (ZIMMERMMANN JB, et al., 2021; ACHEBE MM, GAFTER GVILI A, 2017).



Recomenda-se 2,6 mcg/dia de ingestão diária para as gestantes e 2,8 mcg/dia para as lactantes (MARTINEZ GLM, et al., 2021). Neste estudo, não se avaliou as diferenças das vias de suplementação e incremento sérico de B12. Recente metanálise publicada na Cochrane em relação a suplementação de B12 na gravidez identificou que as mulheres que realizaram a suplementação de vitamina B12 durante a gestação tiveram menos deficiência e níveis mais elevados da vitamina B12 em comparação com mulheres que não realizaram a suplementação, mas a evidência é incerta e não houve diferenças entre os grupos para anemia materna (FINKELSTEIN JL, et al., 2024). Entretanto, acreditamos que apesar da evidência incerta desta suplementação, a mesma deve ser realizada em pacientes com dosagens baixas ou limítrofes no início do pré-natal já que a tendência habitual é a queda sérica ao longo dos trimestres gestacionais.

Apesar de ter limitações, por ser um estudo piloto, com menor número de pacientes, os resultados são importantes e sugerem a necessidade de inclusão da dosagem sérica de vitamina B12 na propedêutica obstétrica, porque somente conhecendo a população exposta ao risco, pode-se combatê-lo. Houve redução dos níveis séricos de vitamina B12 ao longo dos trimestres gestacionais. O déficit de vitamina B12 não foi associado ao baixo consumo de ovos, carnes ou peixes, entretanto, muitas pacientes não informaram a frequência deste consumo, o que pode ter prejudicado a análise. Para a gestação este déficit associou-se ao DMG e acredita-se que a remetilação da homocisteína e o aumento da resistência insulínica sejam as chaves para esse desenvolvimento. Entretanto, mais estudos precisam ser realizados para se avaliar o papel exato da vitamina B12 na etiologia do DMG. Sendo assim, investimentos contínuos em pesquisa e prática clínica são essenciais para melhorar os resultados gestacionais e neonatais proporcionando a garantia e o bem-estar do binômio materno fetal.

## CONCLUSÃO

Este estudo permitiu identificar que a vitamina B12 sérica decai ao longo dos trimestres gestacionais e sua dosagem pode ser interessante na propedêutica obstétrica para investigar a população exposta ao risco e tratá-la quando necessário. Apesar de pouco conhecidos os efeitos dos altos níveis de B12, a suplementação rotineira, sem a avaliação sérica, pode não ser a ideal. Este estudo não mostrou associação entre o déficit de vitamina B12 e o consumo de proteínas de origem animal, mas a informação inadequada das pacientes pode ter prejudicado a análise. Entretanto, o diabetes gestacional foi mais comum nas pacientes com déficit de B12 e, por isso, sugere-se mais estudos para o conhecimento do real papel da vitamina B12 no mecanismo de resistência insulínica.

## REFERÊNCIAS

1. ACHEBE MM e GAFTER-GVILI A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017; 129 (8): 940-9.
2. BONDEVIK G, et al. Homocysteine and methylmalonic acid levels in pregnant Nepali women. Should cobalamin supplementation be considered? *European Journal of Clinical Nutrition*, 2001; 55 (10): 856-64
3. BONILLA C. et al. Vitamin B-12 Status during Pregnancy and Child's IQ at Age 8: A Mendelian Randomization Study in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *PLoS ONE*, 2012; 7(12): e51084.
4. CAVALCANTI RA. Concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub>, folato intra-eritrocitário e hemoglobina em mulheres em idade fértil e sua associação com variáveis socioeconômicas, demográficas, antropométricas e do estilo de vida. Universidade Federal de Pernambuco (Tese). Disponível on-line. Acessado em abril de 2024. <<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/31868/4/TESE%20Rafaela%20de%20Andrade%20Silva%20Cavalcanti.pdf.txt>>
5. CHEN X, et al. Association of Maternal Folate and Vitamin B12 in Early Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021; 44(1): 217-223
6. DE BENOIST, B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on Folate and Vitamin B 12 Deficiencies. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008; 29 (2): 238-44.

7. EL BEITUNE P, et al. Nutrição durante a gravidez. *Femina*, 2020; 48 (4): 245-56.
8. FINKELSTEIN JL, et al. Suplementação de vitamina B 12 para mulheres durante a gestação. *Cochrane*. Disponível on line < [https://www.cochrane.org/pt/CD013823/PREG\\_suplementacao-de-vitamina-b-12-para-mulheres-durante-gestacao](https://www.cochrane.org/pt/CD013823/PREG_suplementacao-de-vitamina-b-12-para-mulheres-durante-gestacao)>.
9. KRISHNAVENI GV, et al. Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabetes' and later diabetes. *Diabetologia*. 2009;52 (11): 2350-8.
10. MAHER A e MALEFORA AS. The Relationship Between Folate, Vitamin B12 and Gestational Diabetes Mellitus with Proposed Mechanisms and Fetal Implications. *J Family Reprod Health*. 2021; 15(3): 141-149.
11. MARTINEZ GLM et al. Impactos da vitamina B12 para a mãe e sua prole: revisão de literatura. 2023. Disponível on line < <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/5722/1/ARTIGO%20B12%20REAS%20%281%29.pdf>>. Acessado em abril de 2024.
12. MAYENGBAM S, et al. Metabolic consequences of discretionary fortified beverage consumption containing excessive vitamin B levels in adolescents. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0209913.
13. MEANS RT, et al. Treatment of vitamin D and folate deficiencies. *UptoDate*. Disponível on line< <https://medilib.ir/uptodate/show/7154>>. Acessado em abril de 2024.
14. PANIZ C, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Jorn. Bras. Patol Med Lab.*, 2005; 41(5): 323-34.
15. RAMAKRISHNAN U, et al. Effect of Women's Nutrition before and during Early Pregnancy on Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2012; 26 (1): 285–301.
16. RASHID S, et al. Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *European Journal of Haematology*, 2021; 106(4): 450-5.
17. ROGNE T, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy with the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Am J Epidemiol*. 2017; 185 (3): 212-23.
18. RUBER TA, et al. Vitaminas do complexo B: uma breve revisão. *Revista Jovens Pesquisadores*, 2017; 7 (1): 30-45.
19. SEBASTIANI G, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diet during Pregnancy on the Health of Mothers and Offspring. *Nutrients*, 2019; 6(11): 557.
20. SERAPINAS D, et al. The importance of folate, vitamins B6 and B12 for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR mutations. *Reprod Toxicol.*, 2017; 72 (9): 159-63.
21. SUKUMAR N, et al. Vitamin B12 Status among Pregnant Women in the UK and Its Association with Obesity and Gestational Diabetes. *Nutrients*, 2016; 8(12): 768.
22. VEENA SR, et al. Higher Maternal Plasma Folate but Not Vitamin B-12 Concentrations during Pregnancy Are Associated with Better Cognitive Function Scores in 9- to 10- Year-Old Children in South India. *The Journal of Nutrition*, 2010; 140 (5): 1014-22.
23. ZIMMERMANN JB, et al. Dosagem sérica da vitamina D em mulheres durante o controle ginecológico. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2020; 22(2): 77-82.
24. ZIMMERMANN JB, et al. Gestação de Alto Risco: Do pré-natal ao puerpério. 2021; 888p.
25. BHATE VK, et al. Vitamin B12 and folate during pregnancy and offspring motor, mental and social development at 2 years of age. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2012; 3:123–30.