



ATLÂNTICA
UNIVERSITY HIGHER INSTITUTION

Licenciatura em Ciências da Nutrição

**Avaliação da prevalência de vitamina B12 em crianças vegetarianas e
macrobióticas- Revisão sistemática**

Artigo Científico Original Final

Elaborado por Johanna Moreira Bacsik

Aluno nº 201192469

Orientador Interno: Prof. Doutor Roberto Mendonça

Barcarena

Junho 2017

Licenciatura em Ciências da Nutrição

**Avaliação da prevalência da deficiência de vitamina B12 em crianças
vegetarianas e macrobióticas- Revisão de sistemática**

Artigo Científico Original Final

Elaborado por Johanna Moreira Bacsik

Aluno nº 201192469

Orientador Interno: Prof. Doutor Roberto Mendonça

Barcarena

Junho 2017

O autor é o único responsável pelas ideias expressas neste documento

Agradecimentos

Um agradecimento especial à minha mãe, Maria Rosa Moreira que está sempre presente nos momentos mais desafiadores da minha vida, ao meu namorado, Lúcio Rosado por ser um pilar na minha vida pessoal e académica, e ainda à minha equipa da Virgin Active do Palácio SottoMayor pela sua interajuda, positivismo e disponibilidade em todos os momentos da minha vida académica.

Agradeço também aos professores Ana Valente e Roberto Mendonça por todo o apoio prestado, e pela disponibilidade demonstrada ao longo da realização deste trabalho.

Resumo

Introdução: No decorrer dos últimos anos a dieta vegetariana tem sido progressivamente adotada um pouco por todo o mundo, quer por razões éticas, espirituais, ambientais ou de saúde. Os nutrientes mais propensos para serem deficitários nesta dieta são: o ferro, o zinco, o cálcio, a vitamina D, a vitamina B12, o ômega 3 e o iodo. A vitamina B12 é essencial para a síntese de ácidos nucleicos, eritrócitos e a manutenção dos níveis de mielina e a sua carência pode causar danos irreversíveis. Populações vegetarianas estão em maior risco de desenvolver carência deste tipo de vitamina.

Objetivo: O objetivo desta revisão é avaliar a prevalência da deficiência de vitamina B12 em crianças vegetarianas e macrobióticas, fundamentado na literatura disponível sobre o tema.

Metodologia: Foram utilizados como motores de busca: o *Pub Med* e o *Google Scholar*. Os critérios de inclusão incidiram em estudos realizados com bebês, crianças e adolescentes vegetarianos e macrobióticos, com idades entre os 0 e os 18 anos e que incluíssem resultados sobre níveis de vitamina B12, sanguíneos ou de ingestão dietética. Foram excluídos todos os artigos baseados em *guidelines*, revisões bibliográficas, estudos de caso realizados com adultos, que não incluíssem a vitamina B12 como micronutriente de estudo e que não especificassem o tipo de dieta dessa da população.

Resultados: Foram analisados 20 estudos publicados entre 1982 e 2010 que cumpriam os critérios de inclusão. Dos 20 estudos, 12 tinham grupo de controlo. Os critérios para avaliar os níveis de vitamina B12 foram os níveis sanguíneos e a ingestão dietética. As prevalências mais altas de deficiência de vitamina B12 ao nível da ingestão ocorreram nos indivíduos macrobióticos e nos indivíduos vegetarianos estritos.

Conclusão: A deficiência em vitamina B12 é mais prevalente em crianças vegetarianas em comparação com as não vegetarianas. Dentro dos grupos de crianças analisados, os que apresentaram maior prevalência de deficiência de vitamina B12 foram os vegetarianos estritos e os macrobióticos.

Palavras-chave: Vitamina B12; Crianças; Adolescentes; Vegetarianos; Vegan;

Abstract

Introduction: In recent years vegetarian diets have been progressively adopted around the world because of ethical, spiritual, environmental or health concern reasons. Nutrients at most risk of deficiency are iron, zinc, calcium, vitamin D, omega 3, iodine and Vitamin B12. Vitamin B12 is essential for nucleic acid and erythrocytes synthesis, correct maintenance of myelin levels and its deficiency may cause irreversible damages. Vegetarians are at higher risk of developing lack of this type of vitamin.

Objective: The focus of this literature review regards the assessment of vitamin B12 deficiency in children that have a vegetarian or macrobiotic diets, reviewing the scientific literature available.

Methodology: The inclusion criteria are related to studies with babies, children and teenage vegetarians or macrobiotic, aged between 0-18 years, that analyzed vitamin B12 levels, either biochemical or dietary measured. Studies based on guidelines, literature reviews, case studies with an adult population, vitamin B12 as the main nutrient or an uncharacterized diet were excluded.

Results: 20 studies were analyzed published between 1982 and 2010 which met the inclusion criteria. 12 of these studies established a control group. The assessment of vitamin B12 levels are biochemical or dietetic intake. The studies revealed significant prevalence of vitamin B12 deficiency related to dietary intake in the macrobiotic and vegan populations.

Conclusion: Vegetarian children reveal lower levels of vitamin B12 levels when compared to non-vegetarian children. Macrobiotic and strict vegetarian children reveal higher deficiency of vitamin B12.

Key-Words: Vitamin B12; Children; Adolescents; Vegetarianism; Vegan;

Lista de abreviaturas e siglas

DDR – Dose diária recomendada;

DV- Desvio padrão;

EP- Erro padrão;

F- Sexo feminino;

Hcy – Homocisteína;

HoloTC – Holotranscobalamina;

M – Sexo masculino;

MCV – Volume corpuscular médio;

GM – Média geométrica;

MMA – Ácido metilmalónico;

OM – Omnívoros;

OLV – Ovo-lacto-vegetarianos;

OV – Ovo-vegetarianos ou lacto-vegetarianos;

V – Vegetarianos (sem especificação do tipo de vegetarianismo);

VV – Ovo-lacto-vegetarianos, lacto-vegetarianos ou ovo-vegetarianos;

SIDA – Síndrome da imunodeficiência humana

1. Introdução

As Ciências da Nutrição constituem-se actualmente como um ramo científico maduro com princípios bem estabelecidos relativos às necessidades humanas energéticas, proteicas, vitamínicas e minerais. Estas necessidades quantitativas encontram-se estabelecidas em vários modelos e definições nacionais e internacionais. Contudo, quando estas especificações são aplicadas a regimes nutricionais específicos de determinadas populações levantam-se desafios nutricionais para os indivíduos com necessidades particulares (Kris-Etherton et al., 2014).

Estabelece-se assim a necessidade de continuar a investigar as relações entre regimes dietéticos particulares e os efeitos no metabolismo dos indivíduos e a avaliação potencial de carências nutricionais originadas pela adopção de tais regimes, nomeadamente o Vegetarianismo (Cruchet, Lucero, & Cornejo, 2016).

O Vegetarianismo define-se como a “adopção de um regime alimentar que consiste apenas na ingestão de vegetais, frutas e ocasionalmente ovos e produtos lácteos”. Contudo, esta definição pode não ser suficientemente abrangente, dadas as variações dietéticas associadas ao vegetarianismo (Sabaté, 2001).

Tabela 1- Tipos de dieta vegetariana

Tipo de dieta	Alimentos de origem animal evitados
Lacto-ovo-vegetariana	Não consome carne, peixe nem os seus subprodutos
Lacto-vegetariana	Não consome carne, peixe, ovos nem os seus subprodutos
Ovo-vegetariano	Não consome carne, peixe e leite nem os seus subprodutos
Vegan	Não consome nenhum tipo de alimento de origem animal

O conceito de dieta vegetariana pode dividir-se em diferentes regimes alimentares, mais ou menos restritivos como se pode observar na **tabela 1**. Os lacto-ovo-vegetarianos abrem excepção para o consumo de lacticínios e ovos; os lacto-vegetarianos apenas consomem lacticínios como componentes derivados de produtos animais; os ovo-vegetarianos adoptam na sua dieta o ovo enquanto único alimento de origem animal; e os vegans que

não incluem qualquer tipo de alimento de origem animal (Schürmann, Kersting, & Alexy, 2017).

Apesar da dieta macrobiótica não ser totalmente vegetariana, os alimentos consumidos são essencialmente de origem vegetal, visto que as bases da alimentação são os cereais integrais, a sopa temperada com miso ou *tamari*, vegetais, feijão e as algas (Kushi, 1979) (tabela 2).

Tabela 2 – *Guidelines* para a dieta macrobiótica atuais (Kushi Institut, 2017)

Frequência de consumo do alimento	Alimento
Diariamente (uso regular)	Vegetais, <i>pickles</i> , feijão, derivados do feijão, óleo vegetal, condimentos e temperos;
Semanalmente (poucas vezes por semana)	Sementes, frutos secos, fruta e açúcares naturais;
Mensalmente (opcional, pouco frequente)	Peixe, ovos, carne de aves, e laticínios;

Por definição, uma dieta adequada, enquanto preventiva de deficiências nutricionais, é constituída por uma quantidade ideal de alimentos que fornecem energia para o crescimento e reprodução humanas. Adicionalmente, uma dieta correta promove a saúde e longevidade humanas pela redução de riscos relacionados com doenças crónicas associadas a défices nutricionais (Leitzmann, 2005).

Os regimes Vegetarianos levantam alguns problemas relacionados com a menor concentração e biodisponibilidade de nutrientes particulares. Embora tenha potencial benéfico para populações sedentárias ou doentes crónicos, pode levantar desafios em situações de elevada exigência metabólica como na gravidez, lactação ou crescimento humano (Craig, 2010).

As principais preocupações nutricionais identificadas na literatura, relacionadas com as dietas vegetarianas, recaem sobre o consumo adequado de ferro, zinco, cálcio, vitamina D, iodo, ómega 3 e a vitamina B12 (Richter et al., 2016; Craig, 2010).

A vitamina B12 é essencial para a síntese de ácidos nucleicos, eritrócitos e a manutenção dos níveis de mielina (R Pawlak, Lester, & Babatunde, 2014). É sintetizada por bactérias e algas, também pode ser designada por cobalamina pois o cobalto faz parte da sua estrutura química. A cobalamina faz parte de um grupo de compostos conhecidos como os corrinóides. Alguns destes compostos são inactivos em humanos, nomeadamente os de origem vegetal (Roman Pawlak, Parrott, Raj, Cullum-Dugan, & Lucus, 2013).

De acordo com Elmadfa & Singer, 2009, a literatura revela que os vegetarianos e em particular os vegetarianos estritos demonstram possuir valores relativamente baixos de vitamina B12 e valores mais altos de homocisteína, quando comparados com populações não vegetarianas, sugerindo um défice nutricional específico quando os alimentos de origem animal são eliminados da dieta.

A DDR de vitamina B12 varia consoante a idade, dos 0 aos 6 meses 0,4µg, dos 7 aos 12 meses 0,5 µg, do 1 aos 3 anos 0,9 µg, dos 4 aos 8 1,2 µg, dos 9 aos 13 anos 1,8 µg e dos 14 aos 18 anos 2,4 µg. Nos adultos a DDR é 2, 4 µg (Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes., Institute of Medicine (U.S.). Panel on Folate, & Institute of Medicine (U.S.). Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients., 1998).

A adoção de uma dieta vegetariana sem a utilização de suplementação de vitamina B12 poderá resultar no desenvolvimento de deficiência de vitamina B12 independentemente da dieta vegetariana adoptada (Roman Pawlak, James, & Raj, 2013). A vitamina B12 está ausente em alimentos de origem não animal, isto é na sua forma metabolicamente ativa em mamíferos. (Herrmann & Geisel, 2002).

Apesar de os vegetarianos não estritos consumirem alimentos de origem animal podem demonstrar níveis subóptimos de vitamina B12 (Craig, 2010).

Ambroszkiewicz et al, 2006 salienta o risco acrescido de deficiência de vitamina B12 em crianças e adolescentes vegetarianas, existindo um risco acrescido para crianças vegetarianas estritas.

O objectivo desta revisão é avaliar a prevalência da deficiência de vitamina B12 em crianças vegetarianas e crianças com dieta macrobiótica.

2. Metodologia

Seleção dos estudos

Para esta revisão bibliográfica, foram utilizados estudos que incluíam a pesquisa de vitamina B12 em bebês, crianças e adolescentes até Maio de 2017. A pesquisa de literatura foi realizada através dos motores de busca *Pubmed* e *Google Scholar*. Foram identificados apenas estudos em inglês sem restrição na data de publicação. As palavras-chave consistiram nos seguintes termos: *vegetarian diet/ vegetarian diet and children/ children and nutrition/ infant and nutrition/ children and nutrient deficiencies/ infant and nutrient deficiencies/ vitamin 12/ vitamin B12 and children/ vitamin B12 and vegetarians/ vitamin B12 and vegetarian children.*

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados todos os artigos originais que estudavam bebês, crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos, em que a amostra incluísse indivíduos com uma dieta ovo-lacto vegetariana, lacto-vegetariana, ovo-vegetariana, vegetariana estrita ou macrobiótica. Além deste critério os estudos seleccionados também tinham de incluir resultados sobre os níveis de vitamina B12, dietéticos ou sanguíneos. Foram excluídos todos os artigos baseados em *guidelines*, revisões bibliográficas, estudos de caso, estudos feitos apenas em adultos, que não incluíssem a vitamina B12 como micronutriente de estudo e que não especificassem o tipo de dieta da população em estudo.

3.Resultados

Artigos de literatura

Ao todo foram identificados 127 estudos dos quais foram excluídos 98 que não estavam de acordo com os critérios de inclusão. Desses 94 artigos excluídos 54 eram revisões bibliográficas, 10 não especificavam o tipo de dieta, 16 artigos tinham apenas participantes adultos, 15 eram estudos de caso, 2 artigos tinham apenas informação relativa a mães grávidas, 26 não mencionavam dados ao nível de vitamina B12, 1 artigo não diferenciava os valores de vitamina B12 e folato.

Após serem lidas as referências dos artigos seleccionados foram identificados mais 6 artigos que se incluíam no critério. O número final de artigos encontrados foi de 20.

Características dos estudos

A maior parte dos estudos foram realizados na Europa (n=14), e os restantes na Austrália (n=1), Nova Zelândia (n=1), EUA (n=1), Índia (n=1), China (n=1) e Israel (n=1). A publicação dos estudos ocorreu, em grande parte, após o ano 2000 (9), 5 artigos nos anos 90 e 2 artigos nos anos 80.

A amostra para os estudos foi recrutada a partir de estudos anteriores, instituições vegetarianas, comunidades vegetarianas, casos reportados em hospitais ou através de anúncios.

O número da amostra incluída nos estudos variou entre 18 e 2482 indivíduos. O número de indivíduos a seguir um tipo de dieta vegetariana ou macrobiótica variou entre 6 e 2482. A idade dos participantes variou entre os 3 meses e os 18 anos. De uma forma geral nos estudos participavam menos de 100 participantes vegetarianos ou em dieta macrobiótica. Apenas 3 estudos tinham mais de 100 vegetarianos ou a seguir uma dieta macrobiótica.

O desenho dos estudos foi observacional, dos quais 14 estudos de coorte e 6 estudos transversais. Para ser mais fácil a análise dos estudos, estes foram agrupados em tabelas segundo o tipo de dieta adotada. Seis estudos incluem-se na tabela 4 (vegetarianos estritos), nove estudos incluem-se na tabela 5 (lacto-vegetarianos, ovo-vegetarianos e ovo-lacto-vegetarianos), sete estudos incluem-se na tabela 6 (macrobióticos). Entre os estudos analisados dois estudos apresentaram indivíduos que seguiam mais do que um tipo de dieta vegetariana e foram incluídos nas tabelas 4, 5 e 6.

Para a determinação dos níveis de vitamina B12 foram utilizados como critérios os valores plasmáticos ou séricos de vitamina B12 ou a ingestão dietética de vitamina B12.

Nos estudos analisados os valores utilizados para definição de deficiência em vitamina B12 sanguíneos variaram entre os 59pmol/l e os 96pmol/l para deficiência severa, e 136pmol/l e os 229pmol/l para deficiência moderada. A ingestão dietética foi considerada deficitária com valores entre os 0,5µg/dia e os 2,0µg/dia.

Além destes critérios foram também analisados marcadores bioquímicos: a homocisteína (Hcy), o ácido metilmalónico (MMA), volume corpuscular médio (MCV) e a transcobalamina (HoloTC). Os estudos que analisaram cada marcador encontram-se esquematizados na **tabela 3**.

Tabela 3 – Marcadores bioquímicos indicadores de deficiência de vitamina B12

Marcador bioquímico	Nome do estudo
Homocisteína	Schneede et al., 1994; Taneja et al., 2007; Yen, Yen, Cheng, & Huang, 2010; Van Dusseldorp et al., 1999; Dawson-Hughes et al., 2000;
Ácido Metilmalónico	Dawson-Hughes et al., 2000; Schneede et al., 1994; Dhonukshe-Rutten, Van Dusseldorp, Schneede, De Groot, & Van Staveren, 2005; Van Dusseldorp et al., 1999;
Volume corpuscular médio	Dawson-Hughes et al., 2000; Thane & Bates, 2000; Van Dusseldorp et al., 1999;
Transcobalamina	Dawson-Hughes et al., 2000;

As análises laboratoriais de MMA ou homocisteína foram consideradas como errôneas, dado que podem ter sido influenciadas por uma função renal deficiente. A interpretação da homocisteína requer uma análise complementar, dispendiosa, de micronutrientes específicos como o folato, a riboflavina ou a vitamina B6, uma vez que influenciam a concentração de homocisteína. Adicionalmente, concentrações elevadas de homocisteína podem significar erros enzimáticos (cobalamina C, D, E, F e G, deficiência de cistationina sintase e cobalamina A, B, C, D e F) (Carmel, 2000).

Alguns estudos relacionam a elevada concentração sérica de MMA e a elevada concentração total de homocisteína enquanto reveladora de deficiência em vitamina B12 (Coman D, 2014; Lindenbaum, Savage, Stabler, & Allen, 1990). Valores elevados de MMA e homocisteína apresentam-se em mais de 98% de pacientes com deficiência clínica de vitamina B12 (Stabler, 2013).

Estudos mais recentes sugerem que a holotranscobalamina é o melhor indicador na avaliação da deficiência de vitamina B12 (Nexo & Hoffmann-lu, 2011) o qual pode ser o mais sensível em alguns casos como na radioterapia intestinal e na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) comparando com a vitamina B12 sérica. Contudo, valores elevados de holotranscobalamina podem significar problemas ao nível da função renal, sendo por isso contra-indicados para a análise definitiva de deficiência de vitamina B12 (Nexo & Hoffmann-lu, 2011). Este parâmetro bioquímico foi apenas analisado num estudo holandês (Dawson-Hughes, Harris, Krall, & Dallal, 2000).

O MMA é o indicador mais específico mas também o mais caro e tem o protocolo mais difícil de realizar (Allen, 2012).

Adicionalmente é sugerido que seja realizado mais do que um teste para avaliar o estado de vitamina B12 e que considerar apenas os níveis de vitamina B12 pela análise sérica da mesma pode subestimar o grau de deficiência (Roman Pawlak, Parrott, et al., 2013).

Os métodos utilizados para a determinação dos níveis de vitamina B12 foram: o padrão imunoquimiluminométrico competitivo (n=1), ensaios microbiológicos utilizando o *Lactobacillus leichmanii* (NCIB 8117) adaptado para tolerar altas concentrações (500 mg / L) do antibiótico colispina sulfato de polimixina (n=2), imunoensaio enzimático baseado em micropartículas (Abbott Imx), imunoensaios de fluorescência e quimioluminiscência (em dois estudos), radiofrequência (n=1), ensaio de ligação proteica competitiva (n=5).

Para a avaliação da ingestão dietética foram efetuados diários alimentares de 7 dias (n=1), diários alimentares de 3 dias, em duas ocasiões (n=3) ou diários alimentares de 4 dias, dos quais dois no fim de semana (n=1), ou questionários acerca das 24 horas anteriores, em dois episódios diferentes (n=1) ou análise de frequência de consumo de alguns alimentos com os lacticínios, os ovos, as algas, o *tempeh* e *miso* (n=1).

Resultados dos estudos

População vegetariana estrita

Foram analisados seis estudos em população vegetariana estrita. As idades da amostra variaram entre os 3 meses e os 18 anos. Todos os estudos reportaram deficiência ao nível da ingestão dietética de vitamina B12 e apenas dois reportaram deficiência ao nível sanguíneo (Larsson & Johansson, 2002; Shinwell, 1982).

O estudo realizado por Shinwell, 1982, em crianças dos 3 aos 16 meses foi o que apresentou uma prevalência mais alta de deficiência de vitamina B12, nos estudos analisados com indivíduos vegetarianos estritos (77%), valores considerados normais acima de 148pmol/l, o que sugere que este tipo de deficiência seja mais comum em crianças de idades mais jovens.

No estudo realizado por Dwyer, Dietz, Andrews, & Suskind, 1982 com a presença de 23% da amostra vegetariana estrita e macrobiótica (46% de macrobióticos e 31% lacto-vegetarianas e ovo-vegetarianas) a prevalência de deficiência de vitamina B12 foi de 100% no que concerne à ingestão dietética (níveis saudáveis acima de 2,0 µg/dia) apesar de não existir deficiência ao nível sérico, valor considerado 74pmol/l.

O estudo polaco (16% da população vegetariana estrita, 81% da população ovo-lacto-vegetariana, ovo-vegetariana e lacto-vegetariana), feito por Ambroszkiewicz et al., 2006, apresenta semelhanças com o estudo realizado por Dwyer, Dietz, Andrews, & Suskind, 1982 pois em ambos não existe deficiência ao nível sanguíneo apenas ao nível da ingestão dietética com uma prevalência de 28% que atinge todos os indivíduos vegetarianos estritos do estudo (n=5).

Ambos os estudos do Reino Unido (Sanders, 1995; Sanders & Manning, 1992) sugerem existir níveis mais baixos de vitamina B12 em vegetarianos estritos do que nos não vegetarianos, no entanto, apenas o estudo realizado em 1992 apresenta dados acerca da prevalência da deficiência de vitamina B12 (55%), com valores normais considerados acima de 1,0µg/dia para o estudo realizado em 1995 e valores normais considerados 1,5 µg/dia para o estudo realizado em 1992.

No estudo realizado na Suécia (Larsson & Johansson, 2002) foi realizada uma comparação da ingestão de vitamina B12 em vegetarianos estritos e em omnívoros, sendo que os resultados obtidos reportaram que 6,6% da população vegan tinha uma ingestão abaixo de 1,4µg/ dia, comparando com 0% da população omnívora. Ao nível dos valores sanguíneos de vitamina B12 é reportada uma deficiência de 13%.

A possível explicação para uma menor prevalência da deficiência de vitamina B12, neste último estudo é, que alguns indivíduos da população vegetariana estrita analisada, recorriam à suplementação.

Os estudos analisados em crianças vegetarianas estritas encontram-se esquematizados na **tabela 4**.

Tabela 4 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças vegetarianas estritas

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta vegetariana	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Shinwell, 1982)	Transversal	Israel	n=21 Idades: 3- 16 meses (média 7 ± 4.5 meses)	Dieta vegetariana estrita desde a diferenciação alimentar;	Níveis séricos	<148 pmol/l	VE:71%	VE: 51 (23) pmol/l	Sem dados
(Dwyer et al., 1982)	Coorte	EUA	n=39; 9 Vegetarianos estritos macrobióticos; 18 MB a consumir peixe ou carne moderadamente, 12 lacto-vegetarianos e ovo-vegetarianos; Idades 1 a 7 anos;	MB: 94% comiam ovos; 72% laticínios; 61% peixe; 33% frango; n=12 (46%) tomavam suplementação; V: 83% comiam ovos; 100% laticínios; n=30 (53%) tomavam suplementos; VE: n=2 (22%) tomavam suplementação;	Ingestão dietética	<2,0 µg	100%	MB: 0.6 (0.7) µg V: 4.4 (5.4) µg	Sem dados
					Níveis séricos	<74pmol/l	0%	361 (135) pmol/l	

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); MB – Macrobióticos; V –vegetarianos (sem especificação do tipo de vegetarianismo); VE-vegetarianos estritos;

Tabela 4- Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças vegetarianas estritas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos* / dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Ambroszkiewicz et al., 2006)	Transversal	Polónia	n=32	Lacto-ovo-vegetarianos (n=21), lacto-vegetarianos (n=1), ovo-vegetarianos (n=5), vegans (n=5);	Níveis séricos	<136pmol/l	0%	405(107) pmol/l;	Sem dados
			Idades: 2 e os 10 anos; média de idades 6.5±4.2 anos;			Ingestão dietética	<1,0µg/dia	28% ¹	
(Sanders & Manning, 1992)	Coorte	Reino Unido	n=20 Idades entre os 5.8 e 12.8 anos;	Dieta vegetariana estrita com consumo de produtos vegan 1 vez por semana a 2 a 3 vezes por ano.	Ingestão dietética	<1,0µg/dia	VE: 55%	VE: 1,3(1,18) µg/1000kcal;	Sem dados
(Sanders, 1995)	Transversal	Reino Unido	VE: n=18 OM: n=194 Idades entre os 7 e os 12 anos	Dieta vegetariana estrita desde a diferenciação alimentar;	Ingestão dietética	<1,5 µg/ dia	Valores de ingestão de vitamina B12 inferiores face aos OM;	VE: 1,3(1,18) µg/1000kcal; OM: 1,64µg/1000kcal	Sem dados

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); ¹ Todos os indivíduos vegan apresentaram deficiência; OM- Omnívoros; VE- Vegetarianos estritos;

Tabela 4- Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças vegetarianas estritas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Larsson & Johansson, 2002)	Coorte	Suécia	n= 60; VE: n=30 OM: n=30; Média de idades 17.5 ± 1.0 anos	Critério para a dieta vegan: manter uma dieta vegan pelo menos à 6 anos;	Níveis séricos Ingestão dietética	<95pmol/L <1,4µg/ dia	VE: 13% VE: 6,6%; OM: 0%	VE: F- 0.0 (0.1)µg; M-0.1 (0.03)µg; OM: F-5.0 (2.5)µg; M-5.9 (1.5)µg;	Sem dados;

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão);F- Indivíduos do sexo feminino; M- Indivíduos sexo masculino; VE- Vegetarianos estritos; OM – Omnívoros;

População ovo-lacto-vegetariana, lacto-vegetariana, ovo-vegetariana

A idade da amostra variou entre os 6 meses e os 14 anos. Quatro estudos incluíram além dos indivíduos vegetarianos, um grupo de indivíduos não vegetarianos como grupo de controlo (Nathan, Hackett, & Kirby, 1996; Thane & Bates, 2000; Yen, Yen, Cheng, & Huang, 2010).

Taneja et al, 2007, reportou no seu estudo que 36% das crianças amamentadas tinham valores de vitamina B12 abaixo do normal assim como 9% das crianças não amamentadas (valores inferiores a 150pmol), este estudo destaca-se por possuir a amostra com maior número (n=2482).

Em contrapartida no estudo realizado no Reino Unido (Thane & Bates, 2000), a amostra pertencente ao grupo vegetariano apresentou uma deficiência de 0% na ingestão de vitamina B12 (valores saudáveis acima de 0,5µg/dia).

Nos estudos realizados na China (Leung et al., 2001; Yen et al., 2010), a prevalência da deficiência de vitamina B12 ao nível sanguíneo foi baixa com percentagens de 5% e 4% ao nível da população vegetariana, os valores normais considerados foram 160pmol/l e 156pmol/l, respectivamente.

No estudo de Yen et al., 2010 verificou-se que os níveis de homocisteína eram elevados (>9µmol/l) em 7,1% das crianças omnívoras, face a 4,1% nas crianças vegetarianas. Foi também verificado que três das crianças vegetarianas apresentavam valores elevados de vitamina B12 (750, 1013, e 757 pmol/l), ao contrário do esperado.

Houve apenas um estudo que reportou valores inferiores aos normais ao nível da ingestão dietética na amostra não vegetariana (Nathan et al., 1996) com uma percentagem de 2%, face a 4% na população vegetariana do mesmo estudo (valores considerados saudáveis 0,5 µg/dia).

Dois estudos em população de origem indiana (Rush et al., 2009; Yajnik et al., 2008) reportaram valores de deficiência semelhante 33% (valores saudáveis acima de 170pmol/l) e 22% (valores saudáveis 150pmol/l), respectivamente.

Os estudos referentes às crianças ovo-lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas e ovo-vegetarianas encontram-se esquematizados na **tabela 5**.

Tabela 5 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas, ovo-lacto-vegetarianas

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos* / dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Taneja et al., 2007)	Coorte	Índia	n=2482;	Crianças vegetarianas desde a diferenciação alimentar;	Níveis plasmáticos	<150pmol/l	Amamentadas: 36%	Mediana 178 pmol/l	MMA**
			Amamentadas: n=1257					Hcy**	
			Não amamentadas: n=698				Não amamentadas: 9%	Mediana 277pmol/l	Hcy**
			Idades 6-30 meses;				Total: 28%		MMA**

*Os valores reportados são apresentados em média (desvio padrão); **Valores descritos em que não foi atribuída significância; Hcy – Homocisteína; MMA – Ácido metilmalônico; V – Vegetarianos (sem especificação do tipo);

Tabela 5 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas, ovo-lacto-vegetarianas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos */ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Dwyer et al., 1982)	Coorte	EUA	n=39; 9 vegetarianos estritos macrobióticos; 18 MB a consumir peixe ou carne moderadamente, 12 lacto-vegetarianos e ovo-vegetarianos; Idades 1 a 7 anos;	MB: 94% comiam ovos; 72% laticínios; 61% peixe; 33% frango 1 vez por semana; n=12 (46%) tomavam suplementação V: 83% comiam ovos; 100% laticínios; n=30 (53%) tomavam suplementos; VE: n=2 (22%) tomavam suplementação;	Ingestão dietética	<2,0 µg	100%	MB: 0.6 (0.7) µg V: 4.4 (5.4) µg	Sem dados
					Níveis séricos	<74pmol/l	0%	361 (135) pmol/l	

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); F- Indivíduos do sexo feminino; M- Indivíduos sexo masculino; OM – Omnívoros; V- vegetarianos (sem especificação do tipo de vegetarianismo); MB – Macrobióticos;

Tabela 5 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas, ovo-lacto-vegetarianas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Critério para a deficiência	Valor definido para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos* / dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Thane & Bates, 2000)	Coorte	Reino Unido	n = 1,351 Idades: 1.5–4.5 anos OV: n = 44; (n = 25, <3 idade; n = 19, >3 idade) OM: n = 1,307 (n = 668 <3 idade; n = 639 >3 idade);	Critério para dieta vegetariana: não ter comido carne durante um período de 4 dias;	Ingestão dietética	<0,5 µg/dia	V: 0% OM: 0%	V: < 3 anos- 2.2 (0.9±5.6) µg/1000kcal; >3 anos- 2.0 (0.8±5.3)µg/1000kcal; OM: < 3 anos 2.3 (0.9±5.8) µg/1000kcal; >3anos 2.1 (0.9±4.8) µg/1000 kcal	MCV**
					Níveis plasmáticos	Sem dados	V: 0% OM: 0%	V: <3 anos 798 (9) pmol/l; >3anos 988 (10) pmol/l; OM: <3 anos 856 (274) pmol/l; >3 anos 850 (330) pmol/l;	

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão);**Valores descritos mas que não foi atribuída significância; MB- Macrobióticos; OM – Omnívoros; V-Vegetarianos (sem especificação do tipo de vegetarianismo);

Tabela 5 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas, ovo-lacto-vegetarianas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos* / dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Ambroszkiewicz et al., 2006)	Transversal	Polónia	n=32	Lacto-ovo-vegetarianos (n=21),	Níveis séricos	<136pmol/l	0%	405(107) pmol/l;	Sem dados
			Idades: 2 e os 10 anos; média de idades 6.5±4.2 anos;	lacto vegetarianos (n=1), ovo-vegetarianos (n=5), vegans (n=5);	Ingestão dietética	1,0µg/dia	28% ¹	1.6 (1.3)µg	
(Leung et al., 2001)	Coorte	China	n=51	Critério: Serem lacto-vegetarianos e/ou ovo-vegetarianos; Estarem a seguir uma dieta vegetariana pelo menos à 1 ano;	Níveis séricos	>160 pmol/l	4%	Idade<7 anos: 437 (234) pmol/l; Idade 7-11 anos: 419 (220) pmol/l; Idade >11 anos: 313 (101) pmol/l;	Sem dados

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); ¹Todos os indivíduos vegan apresentaram deficiência;

Tabela 5 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas, ovo-lacto-vegetarianas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores			
(Yen et al., 2010)	Coorte	China	n=56; Pais: n=21 Média de idades: 34.8±4.5 anos; Crianças: n=21 Média de idades: 5.2±1.5 anos;	34 ovo-lacto-vegetarianos (16 crianças e 14 pais); 5 ovo-vegetarianos (2 pais e 3 crianças); 1 pai lacto-vegetariano; 2 pais vegan; Média de permanência na dieta: Pais— 8.8 anos; crianças—4.5 anos;	Níveis séricos	<156 pmol/l	Crianças: 0%	OV: 474.4 (259.0) pmol/L	Hcy ² 4,1%			
								OM: 588.2 (222.8) pmol/L	Hcy 7,1%			
								Adultos: V: 307.1 (267.0) pmol/L	Hcy 5%			
								V: 5% OM:0%	OM: 359.4 (138.1) pmol/L	Hcy		
								Ingestão dietética	Crianças: <1.2 µg/d	Sem dados;	OM: 8.1 (6 8.1) µg/dia	V: 0.9 (0.5) µg/dia
								Adultos: <2.4 µg/d	V: 100%; OM sem dados;	V: 0.8 (0.6) µg/dia	OM:10.3(12.7 µg/dia	

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); Valores dentro do considerado normal; Valores acima do normal; ² Valores normais de Hcy <15µmol/l; Hcy- homocisteína; OM- Omnívoros; VV- Ovo-lacto-vegetarianos, lacto-vegetarianos ou ovo-vegetarianos;

Tabela 5 - Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças lacto-vegetarianas, lacto-vegetarianas, ovo-lacto-vegetarianas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Yajnik et al., 2008)	Coorte	Índia	n=653 Idade 6 anos.	1/3 da população vegetariana; 15% consumia produtos não vegetarianos com porções <120g de peixe ou carne;	Níveis plasmáticos	<150pmol/l	22%	Mediana (IQR) 224 (167, 311) pmol/L	Sem dados
(Nathan et al., 1996)	Estudo prospectivo	Reino Unido	Vegetarianos: n=50 OM: n=50; Idades entre os 7 e os 10 anos;	Critério OV : Seguiam dieta lacto-vegetariana e/ou ovo-vegetariana pelo menos à 3 meses;	Ingestão dietética	<1µg/dia	OV : 4% OM :2%	Média (EP)2-5 (0-13) µg Média (EP) 3,4(0,22) µg	Sem dados
(Rush et al., 2009)	Coorte	Nova Zelândia	n=12 OM n=6 V: n=6 Idades 9-11 anos	Critério para OLV : Ovo-lacto-vegetarianos desde a diferenciação alimentar;	Níveis séricos	<170 pmol/l;	OLV : 33%;	OLV : 110(870) pmol/l OM :388(221) pmol/l	MMA ³ 50% MMA

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); Níveis normais; Níveis acima do normal; ³ Níveis normais de MMA<0,26 µmol/l; EP- Erro padrão; IQR- Intervalo interquartil; MMA – Ácido Metilmalônico; OM- Omnívoros; OLV – Ovo-lacto-vegetarianos; OV-Lacto-vegetarianos ou ovo-vegetarianos;

População macrobiótica

A maioria dos estudos realizados em macrobióticos incluíram um grupo de controlo (omnívoros), à exceção do estudo Miller, Specker, Ho, & Norman, 1991. Estes incluíram crianças entre os 4 meses e os 15 anos. A maior parte dos estudos foram realizados em populações macrobióticas na Holanda (P. Dagnelie et al., 1989; P C Dagnelie, van Staveren, & Hautvast, 1991; Pieter C. Dagnelie & Staveran, 1994; Dawson-Hughes et al., 2000; Dhonukshe-Rutten, Van Dusseldorp, Schneede, De Groot, & Van Staveren, 2005) verificando-se que as concentrações de vitamina B12 eram inferiores nos grupos macrobióticos e que a ingestão de vitamina B12 era também inferior nos grupos macrobióticos quando comparado com o grupo dos omnívoros (P C Dagnelie et al., 1991; Pieter C. Dagnelie & Staveran, 1994).

A prevalência da deficiência de vitamina B12 nas populações macrobióticas foi a mais elevada na ingestão dietética -100% de deficiência (Pieter C. Dagnelie & Staveran, 1994) em comparação com os outros estudos analisados, tendo em conta que os valores abaixo dos 0,7 µg/ dia foram considerados deficitários. Apesar de existir deficiência ao nível da ingestão dietética, não se detetou deficiência ao nível sanguíneo (valores normais considerados 136pmol/l).

Num outro estudo realizado pelo mesmo autor em 1989, os níveis de deficiência de vitamina B12 foram considerados elevados em 19% da amostra, tendo o autor considerado deficiência severa por apresentarem valores abaixo de 96 pmol/l. O mesmo considerou a deficiência moderada em 45% da amostra (valores abaixo de 136pmol/l).

Apenas um dos estudos reportou deficiência ao nível de vitamina B12 no grupo de controlo, omnívoros (Schneede et al., 1994), com 4% de deficiência de vitamina B12 ao nível sanguíneo face a 83% em macrobióticos (valores normais considerados acima de 218pmol/l).

No estudo realizado por (Dawson-Hughes et al., 2000), a prevalência da deficiência de vitamina B12 também é elevada, 77% ao nível sanguíneo (valores normais acima de 229pmol/l) e 31% ao nível da ingestão dietética (valores normais 0,7 µg/ dia).

O estudo que apresenta menor prevalência de deficiência em vitamina B12 também é o mais recente (Dhonukshe-Rutten et al., 2005) com uma percentagem de 41%, (valores normais acima de 229pmol/l).

A percentagem de indivíduos com valores de vitamina B12 abaixo dos normais (229pmol/l) variou entre 26% na população feminina (Van Dusseldorp et al., 1999) e 77% na população feminina e masculina de outro estudo (Dawson-Hughes et al., 2000). Um estudo reportou valores baixos de vitamina B12, abaixo dos 136pmol/l, nos quais estavam enquadrados 45% da população macrobiótica (P. Dagnelie et al., 1989).

Um outro estudo considerou como critério de deficiência de vitamina B12 o MMA acima dos 0.29 $\mu\text{mol/l}$ (Dawson-Hughes et al., 2000) e observou que 85% da população macrobiótica se incluía neste critério.

Os estudos referentes às crianças macrobióticas encontram-se esquematizados na **tabela 6**.

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Pieter C. Dagnelie & Staveran, 1994)	Coorte	Holanda	Grupo macrobiótico: n=49; Grupo OM: n=57; Idades 6-16 meses;	Critério para dieta MB: Dieta consistia em cereais, vegetais, leguminosas, algas, pequenas quantidades de fruta e produtos de origem animal (peixe).	Ingestão dietética	<0,7 µg/ dia	OM: 0%	2.9 (1.3)µg	Sem dados;
							MB: 100%	0.3 (0.2)µg	
							Níveis Plasmáticos	<136pmol/l	
							MB: 0%	GM 149pmol/l	
(P. Dagnelie et al., 1989)	Coorte	Holanda	MB: n=50; OM: n=57; Idades 10,1-20,4 meses	Dieta MB: cereais, vegetais, leguminosas, algas, pouca fruta e produtos derivados animais;	Níveis plasmáticos	<96pmol/l (severa)	MB: 19%	MB: MG (CV)149 (21,6) pmol/l	MCV**
							OM: 0%		
						<136 pmol/l (moderada)	MB:45%		
							OM: 0%		

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); **Valores descritos a que não foi atribuída significância; CF –Coeficiente de variação; GM – Média Geométrica MB – macrobióticos; OM – Omnívoros;

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Schneede et al., 1994)	Transversal	Noruega	MB; n=50	Critério dieta macrobiótica: Dieta macrobiótica à 3 anos;	Níveis plasmáticos	>218 pmol/L	MB: 83%	141.4 (58.8--339.7) pmol	MMA ¹ 85,4%
			Média de idades 16,8 meses (11.4-21.9);						Hcy ² 83.0%
			OM: n=57						MCV ³ 22%
			Média de idade 15,8 meses (11,1-21,4);						MMA ¹ 4%
							OM: 4%	398.7 (193.6-820.7) pmol/	Hcy ² 4%
									MCV ³

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); ; Níveis acima do normal; Níveis dentro do normal;¹ Níveis normais de MMA <0.43 μmol/L; ² Níveis normais de Hcy <10.35 μmol/L; ³ Níveis normais de MCV < 88,23fl; ⁴ Considerando a média; MB – macrobióticos; OM – Omnívoros;

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12 ¹³	Outros biomarcadores
(Dwyer et al., 1982)	Coorte	EUA	n=39;	Macrobióticos: 94% comiam ovos; 72% laticínios; 61% peixe; 33% frango 1 ou mais por semana; n=12 (46%) tomavam suplementação;	Ingestão dietética	<2,0 µg	100%	MB: 0.6 (0.7) µg OV: 4.4 (5.4) µg	Sem dados
			9 VE macrobióticos;	Lacto vegetarianos e ovo-vegetarianos: 83% comiam ovos; 100% laticínios; n=30 (53%) tomavam suplementos;	Níveis séricos	<74pmol/l	0%	361 (135) pmol/l	
			18 MB a consumir peixe ou carne moderadamente,	Vegetarianos estritos: n=2 (22%) tomavam suplementação;					
			12 lacto-vegetarianos e ovo-vegetarianos;						
			Idades 1 a 7 anos;						

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); MB – macrobióticos; OM – Omnívoros; OV-Lacto-vegetarianos ou ovov-vegetarianos;

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Miller, Specker, Ho, & Norman, 1991)		EUA	Adultos: n= 110	Crianças: dieta macrobiótica desde a diferenciação alimentar n=30; n=12 iniciaram dieta MB com 1,1 anos ou 8 anos; dieta mantida entre 8 e 48 meses;	Níveis séricos ⁴	<148pmol/l 0,02nmol/dia	51% 30%	MB com deficiência: 128 (18-508); 139 (18-583); MB sem deficiência: 184(45-399)	MMA ⁵ 30% MMA ⁵ 30
			Idades entre 21 e 70 anos;						

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); ⁴ Apenas calculados para adultos; ⁵ Valores normais de MMA <4.3 mmol/mol creatinina; MB – macrobióticos;

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Van Dusseldorp et al., 1999)	Coorte	Holanda	n=93	Critério para dieta macrobiótica: seguida pelo menos durante 6 anos;	Níveis Séricos	<59 pmol/l (severa)	MB: 0% OM: 0%	MB: M-213 (107–426) pmol/l; F-288 (112–738) pmol/l;	MMA ⁶ 29%
			Idade 9-15 anos;						
			Macrobióticos: Sexo masculino: n=37;						MCV ⁸ 21%
			Sexo feminino: n=36;					OM: M- 484 (238–985) pmol/l; F- 458 (206–1020) pmol/L;	MMA ⁶
			OM: M-39 F-55;						Hcy ⁷
									MCV ⁸

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); ; Valores acima do normal; Valores dentro do normal; ⁶Valores de MMA normais <0.41 mmol/l; ⁷Valores de Hcy normais <12.8 mmol/L; ⁸Valores de MCV normais <89 fl; MB- Macrobióticos; OM- Omnívoros;

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos*/ dietéticos* de vitamina B12	Outros biomarcadores		
(Dawson-Hughes et al., 2000)	Coorte	Holanda	Macrobióticos: n=195 OM: n=42; Idades entre os 9 e os 15 anos;	Critério para dieta macrobiótica: Dieta macrobiótica pelo menos durante 6 anos;	Níveis Plasmáticos	<229 pmol/l	MB:77%	MB com deficiência: MG 177 (136 ⁹ , 227 ¹⁰) pmol/L;	MMA ¹¹ 84% MCV**; HoloTC**; Hcy**;		
							OM:0%			MB sem deficiência: (MG) 291 (239 ⁹ , 331 ¹⁰) pmol/l;	MMA ¹¹ 41% MCV**; HoloTC**; Hcy**
										OM: 446 (352 ⁹ , 568 ¹⁰)pmol/l;	MMA ¹¹
					Ingestão dietética	<0,7 µg/ dia	MB: 31% OM: 0%	MB com deficiência: 1.5 (1.2) µg/ dia MB sem deficiência: 1.8 (1.38) µg/ dia OM: 3.6 (1.9) µg/ dia	MCV** HoloTC** Hcy**		

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); ** Valores descritos a que não foi atribuída significância; Valores acima do normal; Valores dentro do normal; ⁹ Percentil 25; ¹⁰ Percentil 75; ¹¹ Valores de MMA normais <0.29 µmol/l; MB- Macrobióticos; OM- Omnívoros;

Tabela 6 – Informação dos níveis de vitamina B12 dos estudos em crianças macrobióticas (continuação)

Autor, ano	Tipo de estudo	País	Amostra (n e idade)	Tipo e duração da dieta	Marcador de análise de vitamina B12	Critério para a deficiência	Prevalência da deficiência	Dados bioquímicos/dietéticos de vitamina B12	Outros biomarcadores
(Dhonukshe-Rutten et al., 2005)	Coorte	Holanda	n=195 Macrobióticos: n=93 OM: n=102 Idades entre os 9 e 15 anos	Critério para MB: Dieta macrobiótica pelo menos durante 6 anos;	Níveis séricos	<229 pmol/L	MB: 41%	M-286 (115–580) pmol/l F-212 (103–370) pmol/l;	MMA ¹² M MMA F Hcy**

*Salvo indicação em contrário os valores apresentados são média (desvio padrão); **Valor descrito a que não foi atribuída significância;¹² Valores normais de MMA <0,29 µmol/l; M: Sexo masculino; F: Sexo feminino; MB- Macrobiótico; MMA – Ácido metilmalônico; OM – Omnívoro;

4. Discussão

Esta discussão vai ser estruturada tendo em conta algumas linhas orientadoras, nomeadamente: a prevalência de deficiência de vitamina B12 em crianças vegetarianas e macrobióticas, as causas, fontes alimentares e biodisponibilidade, as consequências, desde a deficiência moderada a severa, como prevenir esta deficiência e finalmente, as limitações encontradas.

As dietas restritivas, nomeadamente, a vegetariana estrita e a macrobiótica são consideradas preocupantes por serem causadoras de graves deficiências nutricionais (Di Genova & Guyda, 2007). Na literatura existente a deficiência de vitamina B12 parece ser mais evidente em populações vegetarianas estritas do que em outras populações não omnívoras (Gilsing et al., 2011; Kraj ovi ová-Kudlá ková, Blaží ek, Kop ová, Béderová, & Babinská, 2000; Majchrzak et al., 2007; R Pawlak et al., 2014; Roman Pawlak, James, et al., 2013). Os estudos analisados parecem confirmar uma elevada prevalência da deficiência relativamente à ingestão dietética em vegetarianos estritos e em macrobióticos, com a prevalência mais alta de 55% num estudo realizado em vegetarianos estritos no Reino Unido (Sanders & Manning, 1992), e uma prevalência de 100% em dois estudos feitos em crianças macrobióticas (Pieter C. Dagnelie & Staveran, 1994; Dawson-Hughes et al., 2000). Ao nível sanguíneo a deficiência em vitamina B12 revelou-se mais elevada em dois estudos efetuados com macrobióticos (Dawson-Hughes et al., 2000; Schneede et al., 1994) com uma prevalência de 83% e 77%, seguida dos vegetarianos estritos (Shinwell, 1982) com 77%.

Os resultados obtidos sugerem, assim, uma prevalência mais elevada de deficiência nas populações macrobióticas, seguidas das populações vegetarianas estritas tanto em ingestão dietética quanto ao nível sanguíneo. Os indivíduos que seguiam dietas lacto-vegetarianas, ovo-vegetarianas e lacto-ovo-vegetarianas foram os que tiveram menor prevalência de deficiência, o que pode ser explicado por este tipo de dietas conter laticínios e ovos, produtos que podem facilitar o aumento do consumo de vitamina B12 e assim estarem mais próximos da dose diária de referência (DDR).

Thane & Bates, 2000 e Yen et al., 2010 não encontraram deficiência de vitamina B12 entre indivíduos lacto-vegetarianos, ovo-lacto-vegetarianos e ovo-vegetarianos. Nos indivíduos com dietas vegetarianas menos restritivas, como as acima mencionadas, as prevalências da deficiência não foram superiores aos 33%, foi identificado como o grupo com menor prevalência de deficiência de vitamina B12.

Apenas Larsson & Johansson (2002) reportaram prevalências inferiores aos 15% em vegetarianos estritos, esta situação pode ser explicada por alguns indivíduos deste estudo fazerem recurso à suplementação, 37% (n=11).

Nos estudos em que, além das crianças vegetarianas ou macrobióticas, incluíam crianças omnívoras (controlo), as prevalências da deficiência de vitamina B12 foram sempre de 0%, com exceção de um estudo realizado em crianças macrobióticas com uma prevalência de 4% (Schneede et al., 1994), e outro estudo realizado em populações ovo-lacto-vegetarianas com uma prevalência de 2% (Nathan et al., 1996). Sugerindo assim que a prevalência da deficiência de vitamina B12 é maior em crianças vegetarianas que em crianças não vegetarianas.

Nem todos os estudos com deficiência em vitamina B12 ao nível da ingestão dietética apresentaram deficiência ao nível sanguíneo, o que pode ser explicado pela contínua segregação de vitamina B12 na biliar e reabsorção enteropática, atrasando a manifestação sanguínea de deficiência em vitamina B12 (Yen et al., 2010). É sugerido por Suzuki, 1995, que a vitamina B12 armazenada no fígado fornece as quantidades necessárias de vitamina B12 para as necessidades fisiológicas durante 1000 dias. Deste modo, parece ser importante a avaliação dos níveis sanguíneos de vitamina B12 em combinação com a avaliação da ingestão dietética.

Acresce ainda que a determinação da ocorrência de deficiência de vitamina B12 em termos sanguíneos é dificultada por não haver consenso acerca dos valores normais de vitamina B12 no sangue e qual o teste mais fiável para a determinação desta deficiência (Rasmussen et al. 1996; BJORKE MONSEN and UELAND 2003; MONSEN et al. 2003). Segundo o IOM os limites inferiores a nível sanguíneo podem variar entre os 120 e os 180 pmol/l (Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes., Institute of Medicine (U.S.). Panel on Folate, & Institute of Medicine (U.S.). Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients., 1998).

Causas de deficiência de vitamina B12, fontes alimentares e biodisponibilidade

As causas consideradas fundamentais para a deficiência de vitamina B12 são a ingestão inadequada desta vitamina (a não ingestão ou baixa ingestão de vitamina B12), a sua absorção deficiente devido a disfunção gastrointestinal, pancreatite severa, SIDA,

alcoolismo, interação medicamentosa, deficiência do íleo, gastrectomia ou *bypass* gástrico, sendo que a principal é devida à sua má absorção (Dror & Allen, 2008; Elmadfa & Singer, 2009). Outras causas podem ser a deficiência congênita de transcobalamina II e a deficiência congênita em várias enzimas intracelulares (Dali-Youcef & Andrès, 2009).

No caso das populações estudadas não havia consumo de produtos de origem animal (vegetarianos estritos), ou o consumo era em pequenas quantidades (macrobióticos), estando assim, mais predispostos a sofrer de deficiência de vitamina B12. Os lacto-vegetarianos, ovo-vegetarianos e lacto-ovo-vegetarianos por consumirem derivados de origem animal eram menos predispostos a sofrer de deficiência em vitamina B12.

Segundo Coman D, 2014, esta vitamina está presente apenas em alimentos de origem animal, no entanto, alguns alimentos de origem vegetal parecem conter pequenas quantidades da mesma, por se lhes terem sido adicionadas pequenas quantidades de produtos de origem animal ou por terem sido fortificados. Na alimentação, a vitamina B12 está presente enquanto adenosilcobalamina e hidroxocobalamina maioritariamente.

Os valores mais elevados de vitamina B12 encontram-se nas vísceras, como o fígado e as amêijoas. As quantidades de vitamina B12 variam entre os 3.3 µg no fígado de galinha e vão até aos 70 µg em aproximadamente 90g de fígado de vaca. A sua biodisponibilidade pode variar entre os 10% até aos 90% (Roman Pawlak, James, et al., 2013).

Além do fígado e das amêijoas, a carne (2-5µg/100g), o peixe (2 -8µg/100g), o leite (1,5µg/100g), o queijo (1 -2µg/100g) e os ovos (2µg/100g) também são fontes de vitamina B12 (Herrmann & Geisel, 2002). A percentagem de absorção de vitamina B12 do leite é cerca de 65% quando não aquecido, quando aquecido, estes valores decrescem para 30% ou 50%. A percentagem de absorção do queijo varia entre os 20% e os 60%. A biodisponibilidade dos ovos vai depender do seu método de preparação e pode variar entre os 4% até aos 9% (Roman Pawlak, James, et al., 2013).

Para ser considerada uma boa fonte de vitamina B12, o alimento deve conter no mínimo 20% da DDR (U.S Food and Drug Administration, 2013), o que não acontece, se considerarmos a DDR entre os 14 e os 18 anos (2,4 µg), para alimentos como o queijo, o leite e os ovos, daí as populações lacto -vegetarianas, ovo-vegetarianas e ovo-lactovegetarianas também estarem em risco de desenvolver deficiência de vitamina B12.

Algumas fontes alternativas de vitamina B12 de origem vegetal têm vindo a ser estudadas ao

longo dos últimos 20 anos. Um estudo publicado em 1991 (Pieter C Dagnelie, Staveren, & Berg, 1991) sugere que as algas *nori* e *spirulina* contêm vitamina B12, mas que são uma forma não ativa da vitamina B12, carecendo de absorção intestinal. Outro estudo releva que pode haver a presença de vitamina B12 em algumas algas, na alga *nori* e na *chlorella*, que pode ser absorvida (Watanabe, Takenaka, Kittaka-Katsura, Ebara, & Miyamoto, 2002).

Mais tarde, um estudo realizado pelo mesmo autor (Watanabe, 2007) verificou que as algas comestíveis e as algas azuis possuem elevadas quantidades de vitamina B12, no entanto parecem ser metabolicamente inativas nos mamíferos.

O mais recente estudo (Watanabe, Yabuta, Bito, & Teng, 2014) elaborado pelo mesmo autor, refere que a alga *nori* poderá ser uma fonte alternativa de vitamina B12 para vegetarianos.

Três estudos (Pieter C Dagnelie et al., 1991; Watanabe, 2007; Watanabe et al., 2002) efetuados no âmbito de uma pesquisa de biodisponibilidade de vitamina B12 nas algas, são concordantes com o facto de a *Spirulina*, *Aphanizomenon*, e *Nostoc* interferirem com a absorção e metabolismo de vitamina B12, conduzindo, assim, à deficiência em vitamina B12.

Um estudo conduzido nos EUA aborda outra possível fonte de vitamina B12 de origem não animal, uma levedura fortificada, o *nutritional yeast* que parece ser uma fonte aceitável de vitamina B12 para vegetarianos estritos (Donaldson, 2000), pois contém 49,9µg/100g e 8,0µg/por dose (16g), fazendo com que se cumpra o critério considerado como boa fonte de vitamina B12, no entanto, serão necessários mais estudos para verificar a eficácia da sua absorção.

Seria essencial a realização de mais estudos para aferir se existem, realmente, fontes vegetais de vitamina B12 que possam substituir as fontes animais.

Consequências da deficiência de vitamina B12 em crianças

Os sintomas e as consequências a longo prazo no prognóstico da deficiência em vitamina B12 variam consoante a idade da criança, a severidade da deficiência e a duração da deficiência (Demir, Koc, Üstyol, Peker, & Abuhandan, 2013).

Caso a mãe apresente uma deficiência severa em vitamina B12 os sintomas podem ser evidentes no nascimento, contudo, em mães com deficiência moderada os sintomas no bebé começam a manifestar-se entre os 4 e os 8 meses de idade (Bjørke-Monsen & Ueland, 2011).

Grande parte dos profissionais de saúde está pouco familiarizada com a problemática da deficiência em vitamina B12, o que tende a atrasar o diagnóstico, que também é dificultado pela quantidade de sintomas não específicos que caracterizam esta deficiência (Bjørke-Monsen & Ueland, 2011).

As consequências da falta de vitamina B12 dividem-se em hematológicas, neurológicas, gastrointestinais e de desenvolvimento. As consequências hematológicas incluem a macrocitose, a anemia perniciosa e megaloblástica, hipersegmentação de neutrófilos, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia (Rasmussen, Fernhoff, & Scanlon, 2001). A anemia perniciosa faz parte do grupo das anemias megaloblástica que ocorrem devido a uma deficiência de vitamina B12 secundária, devida à má absorção e carência de fator intrínseco, um composto segregado pelo revestimento interno da mucosa intestinal.

A deficiência de vitamina B12 e de folato são a causa principal para o desenvolvimento de anemia megaloblástica. A anemia megaloblástica é um tipo de anemia macrocítica que ocorre devido à inibição da síntese de ADN na produção das hemácias. Havendo níveis saudáveis de folato, a deficiência de vitamina B12 não é suficiente para a ocorrência desta anemia. Deste modo a suplementação de ácido fólico previne a anemia megaloblástica num quadro de deficiência de vitamina B12.

As complicações neurológicas estão presentes em 75 a 90% dos indivíduos diagnosticados com deficiência de vitamina B12, sendo que em 25% dos casos estes sintomas podem ser a única manifestação clínica de deficiência de vitamina B12. Tem sido indicado que a ocorrência destas complicações está inversamente correlacionado com o grau de anemia - os pacientes que revelam menor índice anémico revelam complicações neurológicas mais severas (Healton, Savage, John C, M, Garret, & Lindenbaum, 1991).

A deficiência de vitamina B12 pode afetar o desenvolvimento nervoso da criança, traduzindo-se em sintomas diversos como a apatia, hipotonia muscular, anorexia, movimentos involuntários dos membros e da língua (Dror & Allen, 2008), falta de contacto visual (Bjørke-Monsen & Ueland, 2011) atrasos no desenvolvimento, alterações proprioceptivas, demência, perda de memória, alterações de personalidade, depressão, este tipo de sintomatologia pode ocorrer sem que haja alterações hematológicas (Rasmussen et al., 2001). A progressão das manifestações neurológicas é variável mas geralmente gradual, sendo a sua reversibilidade após tratamento dependente da duração média dos sintomas (Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. et al., 1998). Relativamente ao sistema gastrointestinal, são reportadas patologias como a gastrite atrofica e

outros tipos de gastrite (Black, 2008). A disfunção gastrointestinal é a razão subjacente da ocorrência de anemia perniciosa (Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. et al., 1998). Sintomatologia diversa é também reportada, como a glossite, hiper-pigmentação da pele, vômitos, diarreia, icterícia e sopro no fluxo sistólico (Rasmussen et al., 2001).

Pouco se sabe acerca do efeito de uma deficiência moderada de vitamina B12 ao nível do desenvolvimento cerebral, mas são reportados sintomas como a interação mais lenta entre o sistema visual e auditivo, o que pode dificultar a aprendizagem e a interação social (Black, 2008). A deficiência moderada de vitamina B12 nos primeiros anos de vida pode também levar a alterações cognitivas na adolescência, especialmente no que concerne a capacidade de resolver problemas, desenvolvimento de pensamento abstrato, capacidades de aprendizagem e memória de curta duração (Di Genova & Guyda, 2007).

É frequente, grande parte dos indivíduos com deficiência de vitamina B12 apresentarem uma deficiência subclínica, que por vezes não apresenta sintomatologia clínica, sendo por isso necessária a interpretação de outros fatores e marcadores bioquímicos para confirmar essa mesma deficiência. O paciente com deficiência subclínica de vitamina B12 é mais comum do que o paciente com deficiência severa (Bailey et al., 2011).

Nos estudos analisados apenas, um estudo reportou indivíduos com deficiência severa (P. Dagnelie et al., 1989), e nenhum dos sintomas acima referido foi identificado nos indivíduos que participaram no estudo.

A identificação de pacientes com deficiência severa de vitamina B12 ocorre normalmente durante uma hospitalização, sendo comum em bebés com idades inferiores a 1 ano e é reportado em muitos estudos de caso (Demir et al., 2013; Graham, Arvela, & Wise, 1992; Guez et al., 2012; Higginbottom, Marilyn C.; Sweetman & L. Nyhan, 1978; Honzik et al., 2010; Kühne, Bubl, & Baumgartner, 1991; Mariani et al., 2009; Stollhoff & Schulte, 1987; Von Schenck, Bender-Götze, & Koletzko, 1997) , os valores sanguíneos reportados são extremamente mais baixos que os dos estudos analisados nesta revisão com o mínimo reportado de 20 pmol/l (Mariani et al., 2009).

A deficiência de vitamina B12 nas crianças recém-nascidas é consequência da deficiência de vitamina B12 nas mães possuidoras desta condição (Whitehead, 2006), visto existir uma

menor passagem de vitamina B12 através da placenta para o bebê (Taneja et al, 2007). Acresce ainda que a ausência de suplementação no decorrer da gravidez ou num período curto da mesma, possa conduzir a uma maior probabilidade de o recém-nascido vir a sofrer de deficiência de vitamina B12 (Dror & Allen, 2008).

O estudo indiano realizado em crianças vegetarianas demonstra que as crianças amamentadas têm uma maior prevalência da deficiência de vitamina B12 que as crianças não amamentadas, essencialmente devido aos baixos níveis de vitamina B12 das mães e pelas consequentes infeções gastrointestinais. Existe uma grande prevalência de deficiência de vitamina B12 em países como o Nepal e a Índia, no entanto, pela dificuldade em ser detetada, não é reconhecida como sendo um problema de saúde pública (Taneja et al, 2007).

É de realçar que, nas grávidas, a prevalência da deficiência deve ser contextualizada em função do trimestre em que se encontra. As mulheres grávidas que se encontram no terceiro trimestre de gestação revelam uma maior prevalência da deficiência (39% versus 33% e 17% do que no primeiro e segundo trimestres respetivamente). O menor volume sérico de vitamina B12 na gravidez poderá ser parcialmente explicado pelo aumento do volume sanguíneo, o que poderá, essencialmente, ser revelador de que no terceiro trimestre existirá uma depleção das reservas de vitamina B12 (R Pawlak et al., 2014).

Como prevenir a deficiência de vitamina B12

A última publicação da *Academy of Nutrition and Dietetics* (Roman Pawlak, 2012) recomenda a suplementação e os alimentos fortificados para prevenir a deficiência em vitamina B12 na população vegetariana e que a suplementação se apresenta como a forma mais segura de evitar carências ao nível desta vitamina.

Num estudo prospetivo (Madry, Lisowska, Grebowiec, & Walkowiak, 2012) com a duração de cinco anos, em que os sujeitos omnívoros adotaram uma dieta vegan revelou um decréscimo significativo de vitamina B12 sérica, quer no grupo vegetariano estrito, quer no grupo que consumia alimentos fortificados, indicando assim que os alimentos fortificados podem não ser uma boa opção para vegetarianos estritos.

As dietas macrobióticas, apesar de incluírem alimentos de origem animal, também revelam risco de deficiência, dado que as quantidades de alimentos de origem animal são muito reduzidas, concluindo-se assim, que a suplementação também é recomendada (Di Genova & Guyda, 2007). Como a suplementação parece não fazer parte da filosofia desta dieta, em

alternativa, é sugerido o aumento de consumo de peixe entre 100 a 150g por semana assim como a ingestão de laticínios com uma 1 porção de 150 a 250g por semana (Pieter C. Dagnelie & Staveran, 1994).

Apesar de o consumo de ovos e laticínios providenciar vitamina B12, nos regimes ovo-lacto-vegetarianos, as quantidades podem não ser suficientes (Messina, Melina, & Mangels, 2003) sendo, por isso, recomendada a suplementação também nestes casos. Os vegetarianos independentemente do tipo de dieta vegetariana adotada devem monitorizar os níveis de vitamina B12 (R Pawlak et al., 2014).

Diversos estudos sugerem que a suplementação durante a gravidez e aleitamento, assim como no bebé recém -nascido são essenciais para indivíduos vegan (ADA Reports, 2003; Benton, 2008; Di Genova & Guyda, 2007; Kirby & Danner, 2009; Piccoli et al., 2015).

Limitações ao estudo

As conclusões obtidas nos estudos revistos são alvo de algumas limitações.

Grande parte dos estudos possuía uma amostra relativamente pequena e pouco representativa da população alvo (vegetarianos e macrobióticos). O facto de existir uma amostra com elevada heterogeneidade etária, divergindo entre alguns meses de idade e os 18 anos, releva a dificuldade em caracterizar e delimitar resultados abrangentes relativos à deficiência de vitamina B12 em crianças numa determina faixa etária.

A maior parte dos estudos foram desenvolvidos na Europa, no entanto, alguns foram feitos em comunidades específicas, como a comunidade vegan de Black Hebrew nos EUA (Shinwell, 1982) ou a comunidade macrobiótica afiliada à divisão de nutrição humana e epidemiológica da Universidade de Agricultura de Wageningen (Van Dusseldorp et al., 1999) pelo que os resultados obtidos não são representativos da população global, apenas de certas zonas do globo ou grupos de pessoas.

Cerca de 11 dos estudos analisados foram publicados antes do ano 2000 e nenhum após o ano 2010 o que faz com que os resultados obtidos não traduzam o estado da população atual, dado que existem hoje produtos e alimentos fortificados, bem como suplementos desenvolvidos a pensar nestas populações.

Outra das limitações decorrente desta revisão bibliográfica é o facto de os estudos basearem a sua amostra apenas em voluntários, pelo que não foi feito nenhum tipo de amostragem, o que

pode resultar num viés de seleção.

Apesar de a maioria dos estudos ter efetuado a medição dos parâmetros bioquímicos, as referidas medições utilizaram diferentes metodologias e equipamentos.

Existe uma grande dificuldade na comparação da literatura dado que o estabelecimento do limite mínimo a considerar varia de acordo com o método usado e o laboratório que realiza a análise, não existindo uma padronização dos critérios caracterizadores da deficiência de vitamina B12.

Uma outra limitação que me parece evidente, relaciona-se com a avaliação da ingestão dietética nos sujeitos analisados, dado que a mesma é feita através de registos dietéticos durante um período entre os 2 e os 7 dias, o que pode não ser totalmente representativo da ingestão dietética. Mais notória é a limitação originada pelo preenchimento dos registos alimentares que, quando é feito pelas crianças - no caso de estas já terem idade suficiente para o fazer - acaba por ser ainda menos fiável.

Apesar das limitações deste estudo, os pontos fortes do mesmo, assentam no facto de ser uma revisão da literatura que pretende realizar um levantamento do conhecimento existente relativo ao tema da deficiência de vitamina B12 em crianças vegetarianas com dieta macrobiótica, lacto-vegetariana, ovo-vegetariana e lacto-ovo-vegetariana e vegetariana estrita, uma vez que a adoção progressiva por uma maior parte de indivíduos destes regimes específicos, constitui um desafio aos diferentes profissionais de saúde, que devem estar consciencializados das possíveis deficiências nutricionais em que tais populações podem incorrer.

5. Conclusão

Esta revisão, fundamentada na literatura mais recente e apesar das limitações já referidas; permite inferir que a deficiência em vitamina B12 é mais prevalente em crianças vegetarianas em comparação com as não vegetarianas.

Dentro dos grupos de crianças analisados, os que apresentaram maior prevalência de deficiência de vitamina B12 foram os vegetarianos estritos e os macrobióticos, apesar de os indivíduos lacto-vegetarianos, ovo-vegetarianos e lacto-vegetarianos também apresentarem níveis abaixo dos considerados saudáveis em quase todos os estudos.

Tendo em conta as restrições alimentares das comunidades vegetarianas é essencial pesquisar e avaliar o nível de absorção de vitamina B12 a partir de fontes não animais, nomeadamente a biodisponibilidade para os humanos de vitamina B12 nas algas, visto não haver ainda consenso na literatura, sobre biodisponibilidade de vitamina B12 nas mesmas. As leveduras fortificadas parecem ser também uma fonte alternativa de vitamina B12, no entanto, é preciso realizar mais estudos para confirmar a sua viabilidade. O modo de garantir que crianças vegetarianas estritas não tenham risco de desenvolver uma deficiência perigosa de vitamina B12 é através da suplementação.

Partindo dos tópicos enunciados, é necessário estabelecer estratégias eficazes que alertem a população vegetariana, vegan ou que siga outra dieta com algum tipo de restrição alimentar de que estão em risco de desenvolver carências em vitamina B12, ajudando-a a detetar os sinais de deficiência da mesma, a conhecer as suas consequências e assim melhorarem o seu estado de saúde.

Acresce ainda a necessidade de desenvolver métodos económicos e sensíveis para determinação de valores caracterizadores de deficiência de vitamina B12.

Será necessária a realização de mais estudos prospetivos em bebés, crianças e adolescentes lacto-vegetarianos, ovo-vegetarianos e vegetarianos estritos combinados com grupos de controlo, para poder analisar melhor os nutrientes em risco de carência.

6. Referências Bibliográficas

- ADA Reports. (2003). Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*, 64(2), 62–81. <https://doi.org/10.1053/jada.2003.50142>
- Allen, L. (2012). Vitamin B-12. *Advances in Nutrition*, 3, 54–55. <https://doi.org/10.3945/an.111.001370.intrinsic>
- Ambroszkiewicz, J., Klemarczyk, W., Chetchowska, M., Gajewska, J., & Laskowska-Klita, T. (2006). Serum homocysteine, folate, vitamin B12 and total antioxidant status in vegetarian children. *Advances in Medical Sciences*, 51, 265–268. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34347378513&partnerID=tZOtx3y1>
- Bailey, R. L. R., Carmel, R., Green, R., Pfeiffer, C. M., Cogswell, M. E., Osterloh, J. D., ... Yetley, E. A. (2011). Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *The American Journal of*

Clinical Nutrition, 94(2), 552–561. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.015222.1>

- Benton, D. (2008). Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *European Journal of Nutrition*, 47(SUPPL.3), 38–50. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-3004-9>
- Bjørke-Monsen, A. L., & Ueland, M. (2011). Cobalamin status in children. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1), 111–119. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9119-1>
- Black, M. M. (2008). Effects of Vitamin B₁₂ and Folate Deficiency on Brain Development in Children. *Food and Nutrition Bulletin*, 29(2_suppl1), S126–S131. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S117>
- Carmel, R. (2000). Current concepts in cobalamin deficiency, (1), 357–375.
- Coman D, S. J. (2014). Vitamin B12 Deficiency: an Update for the General Paediatrician. *Pediatrics & Therapeutics*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000188>
- Craig, W. J. (2010). Nutrition Concerns and Health Effects of Vegetarian Diets. *Nutrition in Clinical Practice*, 25(6), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0884533610385707>
- Cruchet, S., Lucero, Y., & Cornejo, V. (2016). Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(1), 43–50. <https://doi.org/10.1159/000445393>
- Dagnelie, P. C., & Staveran, W. A. Von. (1994). Macrobiotic nutrition and child health: Results of a population-based, mixed-longitudinal cohort study in The Netherlands. *American Society for Clinical Nutrition*, 59 (supple(5)), 1187S–96S. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1108/17506200710779521>
- Dagnelie, P. C., Staveren, W. A. van, & Berg, H. van den. (1991). Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable, 695–697.
- Dagnelie, P. C., van Staveren, W. A., & Hautvast, J. G. (1991). Stunting and nutrient deficiencies in children on alternative diets. *Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement*, 374(3), 111–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1957614>
- Dagnelie, P., van Staveren, W. A., Vergote, F. J. V. R. A., Dingjan, P. G., Berg, H. van den, & Hautvast, J. (1989). Increased Risk of Vitamin on Macrobiotic B12 and Iron Deficiency in Infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50, 818–824.
- Dali-Youcef, N., & Andrès, E. (2009). An update on cobalamin deficiency in adults. *Qjm*, 102(1), 17–28. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>
- Dawson-Hughes, B., Harris, S. S., Krall, E. A., & Dallal, G. E. (2000). Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 762–769. <https://doi.org/10.1007/s002470050090>
- Demir, N., Koc, A., Üstyol, L., Peker, E., & Abuhandan, M. (2013). Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis

- and treatment. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(10), 820–824. <https://doi.org/10.1111/jpc.12292>
- Dhonukshe-Rutten, R. A. M., Van Dusseldorp, M., Schneede, J., De Groot, L. C. P. G. M., & Van Staveren, W. A. (2005). Low bone mineral density and bone mineral content are associated with low cobalamin status in adolescents. *European Journal of Nutrition*, 44(6), 341–347. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0531-x>
- Di Genova, T., & Guyda, H. (2007). Infants and children consuming atypical diets: Vegetarianism and probiotics. *Paediatrics and Child Health*, 12(3), 185–188.
- Donaldson, M. S. (2000). Metabolic vitamin B12 status on a mostly raw vegan diet with follow-up using tablets, nutritional yeast, or probiotic supplements. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 44(5–6), 229–234. <https://doi.org/10.1159/000046689>
- Dror, D. K., & Allen, L. H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews*, 66(5), 250–255 6p. Retrieved from <http://proxy.lib.umich.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=105767539&site=ehost-live&scope=site>
- Dwyer, J. T., Dietz, W. H., Andrews, E. M., & Suskind, R. M. (1982). Nutritional status of vegetarian children, 204–216.
- Elmadfa, I., & Singer, I. (2009). Vitamin B-12 and homocysteine status among vegetarians, 89, 1693–1698. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736Y.1>
- Gilting, A. M. J., Crowe, F. L., Lloyd-wright, Z., Sanders, A. B., Appleby, P. N., Allen, N. E., & Key, T. J. (2011). UKPMC Funders Group omnivores, vegetarians, and vegans: results from a cross-sectional analysis of the EPIC-Oxford cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(9), 933–939. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.142.Serum>
- Graham, S. M., Arvela, O. M., & Wise, G. A. (1992). Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *The Journal of Pediatrics*, 121(5 PART 1), 710–714. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81897-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81897-9)
- Guez, S., Chiarelli, G., Menni, F., Salera, S., Principi, N., & Esposito, S. (2012). Severe vitamin B12 deficiency in an exclusively breastfed 5-month-old Italian infant born to a mother receiving multivitamin supplementation during pregnancy. *BMC Pediatrics*, 12(1), 588. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-85>
- Healton, E. B., Savage, D. G., John C, M, B., Garret, T. J., & Lindenbaum, J. (1991). Neurologic Aspects of Cobalamin Deficiency.
- Herrmann, W., & Geisel, J. (2002). Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. *Clinica Chimica Acta*, 326(1–2), 47–59. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00307-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00307-8)
- Higginbottom, Marilyn C.; Sweetman, L., & L. Nyhan, W. (1978). *A syndrome of methymalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B12 deficient breast-fed infant of a strict vegetarian.pdf.*

- Honzik, T., Adamovicova, M., Smolka, V., Magner, M., Hrubá, E., & Zeman, J. (2010). Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency - What have we learned? *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(6), 488–495. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.003>
- Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes., Institute of Medicine (U.S.). Panel on Folate, O. B. V., & Institute of Medicine (U.S.). Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. (1998). *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B , folate, vitamin B , pantothenic acid, biotin, and choline.*
- Kirby, M., & Danner, E. (2009). Nutritional Deficiencies in Children on Restricted Diets. *Pediatric Clinics of North America*, 56(5), 1085–1103. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.003>
- Kraj ovi ová-Kudláková, M., Blažíček, P., Kopcová, J., Béderová, A., & Babinská, K. (2000). Homocysteine Levels in Vegetarians versus Omnivores. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 44(3), 135–138. <https://doi.org/10.1159/000012827>
- Kris-Etherton, P. M., Akabas, S. R., Bales, C. W., Bistrian, B., Braun, L., Edwards, M. S., ... Van Horn, L. (2014). The need to advance nutrition education in the training of health care professionals and recommended research to ... *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(January). <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073502>
- Kühne, T., Bubl, R., & Baumgartner, R. (1991). Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. *European Journal of Pediatrics*, 150(3), 205–208. <https://doi.org/10.1007/BF01963568>
- Kushi, M. (1979). *Natural Healing through Macrobiotics*. Brookline, Massachusetts: Japan Publications. <http://www.joomag.com/WebService/downloadPDF.php?UID>
- Kushi Institute (2017, Junho). *What is Macrobiotics?* Disponível em <http://www.kushiinstitute.org/what-is-macrobiotics>.
- Larsson, C. L., & Johansson, G. K. (2002). Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden, 76(1), 100–106.
- Leitzmann, C. (2005). Vegetarian diets: What are the advantages? *Forum of Nutrition*, 57, 147–156. <https://doi.org/10.1159/000083787>
- Leung, S. S. F., Lee, R. H. Y., Sung, R. Y. T., Luo, H. Y., Lam, C. W. K., Yuen, M. P., ... Lee, S. H. (2001). Growth and nutrition of Chinese vegetarian children in Hong Kong. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 37(3), 247–253. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00647.x>
- Lindenbaum, J., Savage, D. G., Stabler, S. P., & Allen, R. H. (1990). Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *American Journal of Hematology*, 34(2), 99–107. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830340205>
- Madry, E., Lisowska, A., Grebowiec, P., & Walkowiak, J. (2012). The impact of vegan diet on B-12 status in healthy omnivores: Five-year prospective study. *Acta Scientiarum*

Polonorum, Technologia Alimentaria, 11(2), 209–212.

- Majchrzak, D., Singer, I., Männer, M., Rust, P., Genser, D., Wagner, K. H., & Elmadfa, I. (2007). B-vitamin status and concentrations of homocysteine in Austrian omnivores, vegetarians and vegans. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 50(6), 485–491. <https://doi.org/10.1159/000095828>
- Mariani, A., Chalies, S., Jeziorski, E., Ludwig, C., Lalande, M., Rodière, M., & Rodie, M. (2009). [Consequences of exclusive breast-feeding in vegan mother newborn--case report]. *Archives de Pédiatrie*, 16(11), 1461–3. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.07.027>
- Miller, R., Specker, L., Ho, M. L., & Norman, E. J. (1991). Vitamin B 12 status in a macrobiotic community. *Journal Of Human Nutrition*, 524–529.
- Nathan, I., Hackett, A. F., & Kirby, S. (1996). The dietary intake of a group of vegetarian children aged 7-11 years compared with matched omnivores. *British Journal of Nutrition*, 75(1996), 533–544. <https://doi.org/10.1079/BJN19960157>
- Nexo, E., & Hoffmann-lu, E. (2011). Holotranscobalamin , a marker of vitamin B-12 status : analytical aspects and clinical utility 1 – 5. *American So*, 1–7. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013458>.
- Pawlak, R. (2012). Vitamin B12 in Vegetarian Diets. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health*, 2(4). <https://doi.org/10.17795/mejrh-32907>
- Pawlak, R., James, P. S., & Raj, S. (2013). Understanding Vitamin B 12. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 7(D1), 60–65. <https://doi.org/10.1177/1559827612450688>.
- Pawlak, R., Lester, S., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European Journal of Clinical Nutrition*, 6846(10), 541–548. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.46>
- Pawlak, R., Parrott, S. J., Raj, S., Cullum-Dugan, D., & Lucus, D. (2013). How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutrition Reviews*, 71(2), 110–117. <https://doi.org/10.1111/nure.12001>
- Piccoli, G. B., Clari, R., Vigotti, F. N., Leone, F., Attini, R., Cabiddu, G., ... Avagnina, P. (2015). Vegan-vegetarian diets in pregnancy: Danger or panacea? A systematic narrative review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122(5), 623–633. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13280>
- Rasmussen, S. A., Fernhoff, P. M., & Scanlon, K. S. (2001). Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 138(1), 10–17. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.112160>
- Richter, M., Boeing, H., Grünewald-Funk, D., Heseke, H., Kroke, A., Leschik-Bonnet, E., ... Watzl, B. (2016). Vegan diet: Position of the German Nutrition Society (DGE). *Ernaehrungs Umschau*, 4(5), 92–102. <https://doi.org/10.4455/eu.2016.021>
- Rush, E. C., Chhichhia, P., Hinckson, E., & Nabiryo, C. (2009). Dietary patterns and vitamin B(12) status of migrant Indian preadolescent girls. *European Journal of Clinical*

Nutrition, 63(4), 585–7. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602972>

- Sabaté, J. (2001). *Vegetarian Nutrition*. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC. www.zuj.edu.jo/download/vegetarian-nutrition-j-sabate-crc-2001-ww-pdf
- Sanders, T. A. B. (1995). Vegetarian Diets and Children diets. *Pediatric Nutrition*, 3955(March), 955–965. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)40024-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)40024-6)
- Sanders, T. A. B., & Manning, J. (1992). The growth and development of vegan children. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 5(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.1992.tb00129.x>
- Schneede, J., Dagnelie, P. C., van Staveren, W. a, Vollset, S. E., Refsum, H., & Ueland, P. M. (1994). Methylmalonic acid and homocysteine in plasma as indicators of functional cobalamin deficiency in infants on macrobiotic diets. *Pediatric Research*, 36(2), 194–201. <https://doi.org/10.1203/00006450-199408000-00010>
- Schürmann, S., Kersting, M., & Alexy, U. (2017). Vegetarian diets in children: a systematic review. *European Journal of Nutrition*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1416-0>
- Shinwell, D. (1982). Totally Vegetarian Diets and Infant Nutrition, 70(4).
- Stabler, S. P. (2013). Vitamin B₁₂ Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 149–160. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
- Stollhoff, K., & Schulte, F. J. (1987). Vitamin B12 and brain development. *European Journal of Pediatrics*, 146(2), 201–205. <https://doi.org/10.1007/BF02343237>
- Suzuki, H. (1995). Serum vitamin B12 levels in young vegans who eat brown rice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 41(6), 587–94. <https://doi.org/10.3177/jnsv.41.587>
- Taneja, S., Bhandari, N., Strand, T. A., Sommerfelt, H., Refsum, H., Ueland, P. M., ... Bhan, M. K. (2007). Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86(5), 1302–1309. <https://doi.org/86/5/1302> [pii]
- Thane, C. W., & Bates, C. J. (2000). Dietary intakes and nutrient status of vegetarian preschool children from a British national survey. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 13(3), 149–162. <https://doi.org/10.1046/j.1365-277x.2000.00227.x>
- U.S Food and Drug Administration. (2013). Labeling & Nutrition - Guidance for Industry: A Food Labeling Guide (10. Appendix B: Additional Requirements for Nutrient Content Claims), 54(January 2013), 94–96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8926531>
- Van Dusseldorp, M., Schneede, J., Refsum, H., Ueland, P. M., Thomas, C. M. G., De Boer, E., & Van Staveren, W. A. (1999). Risk of persistent cobalamin deficiency in adolescents fed a macrobiotic diet in early life. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69(4), 664–671.

- Von Schenck, U., Bender-Götze, C., & Koletzko, B. (1997). Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Archives of Disease in Childhood*, 77(2), 137–139. <https://doi.org/10.1136/adc.77.2.137>
- Watanabe, F. (2007). Vitamin B12 Sources and Bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*, 232(10), 1266–1274. <https://doi.org/10.3181/0703-MR-67>
- Watanabe, F., Takenaka, S., Kittaka-Katsura, H., Ebara, S., & Miyamoto, E. (2002). Characterization and Bioavailability of Vitamin B12-Compounds from Edible Algae. *J Nutr Sci Vitaminoi*, 48, 325–331. <https://doi.org/10.3177/jnsv.48.325>
- Watanabe, F., Yabuta, Y., Bito, T., & Teng, F. (2014). Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*, 6(5), 1861–1873. <https://doi.org/10.3390/nu6051861>
- Whitehead, M. V. (2006). Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *British Journal of Haematology*, 134(2), 125–136. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06133.x>
- Yajnik, C. S., Deshpande, S. S., Jackson, A. A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D. J., ... Fall, C. H. D. (2008). Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: The Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*, 51(1), 29–38. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0793-y>
- Yen, C.-E., Yen, C.-H., Cheng, C.-H., & Huang, Y.-C. (2010). Vitamin B-12 status is not associated with plasma homocysteine in parents and their preschool children: lacto-ovo, lacto, and ovo vegetarians and omnivores. *Journal of the American College of Nutrition*, 29(1), 7–13. <https://doi.org/29/1/7> [pii]