

A importância da vitamina B12 para a função neurológica e cognitiva: da gestação à infância

The importance of vitamin B12 for neurological and cognitive function: from pregnancy to childhood

Emmanuella Oliveira Caula Garzone¹

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0829-8457>

Priscila Berti Zanella²

Orcid: <http://orcid.org/0000-0002-7748-9460>

Resumo

Introdução: A vitamina B12 apresenta importância para o sistema nervoso central, estando envolvida em processos como o desenvolvimento cerebral, a mielinização neural e a função cognitiva. **Objetivo:** Examinar as evidências que relacionam a vitamina B12 materna e na infância com o desenvolvimento neurológico e cognitivo. **Materiais e métodos:** Revisão narrativa da literatura dos últimos 40 anos. A questão de pesquisa norteadora para a seleção dos estudos foi: O status de vitamina B12 materna, seja na gestação quanto no período da amamentação, ou ingestão alimentar ou suplementar de B12 para a gestante, nutriz ou prole, pode influenciar o desenvolvimento neurológico e cognitivo desses lactentes e dessas crianças? **Resultados:** O status de vitamina B12 materno durante a gravidez e no período da amamentação apresenta influência no status de B12 dos filhos. Durante a infância a deficiência de B12 se correlaciona com falhas no desenvolvimento cerebral e no crescimento, enquanto os dados sobre sua influência em parâmetros cognitivos infantis apresentam resultados conflitantes. Mulheres veganas ou vegetarianas devem garantir uma ingestão suficiente de vitamina B12 para conseguir fornecer adequadamente também para seu bebê em desenvolvimento uma vez que apresentam maior risco de insuficiência. **Conclusões:** O status de vitamina B12 materno, tanto na gestação quanto durante a amamentação, é um determinante essencial do status de B12 na prole. A heterogeneidade dos estudos impossibilita conclusões definitivas sobre o tema.

Palavras-chave: Transtornos do neurodesenvolvimento. Aleitamento materno. Dieta vegetariana.

Abstract

Introduction: Vitamin B12 is important for the central nervous system, being involved in processes such as brain development, neural myelination and cognitive function. **Objective:** To examine the evidence that links maternal and childhood vitamin B12 with neurological and cognitive development. **Materials and methods:** Narrative literature review of the last 40 years. The guiding research question for the selection of the studies was: The maternal vitamin B12 status, either during pregnancy or during the breastfeeding period, or food or supplemental B12 intake for pregnant women, breastfeeding woman or offspring, can influence the neurological and cognitive development of these infants and children? **Results:** The maternal vitamin B12 status during pregnancy and breastfeeding has an influence on the children's B12 status. During childhood, B12 deficiency correlates with failures in brain development and growth, while data on its influence on children's cognitive parameters show conflicting results. Vegan or vegetarian women must ensure sufficient intake of vitamin B12 to be able to adequately supply their developing baby as well as they are at greater risk of failure. **Conclusions:** Maternal vitamin B12 status in both pregnancy and breastfeeding is an essential determinant of B12 status in offspring. The heterogeneity of the studies precludes definitive conclusions on the subject.

Keywords: Neurodevelopmental Disorders. Breast Feeding. Vegetarian Diet.

¹ Instituto de Pesquisa e Gestão em Saúde – iPGS. E-mail: mcaulagarzone@gmail.com

² Centro Universitário da Serra Gaúcha. E-mail: priscila_zanella@hotmail.com

* Errata de artigo publicada em: a) 21 de outubro de 2021, com as correções: grafia do nome da primeira autora e correção do e-mail; b) em 06 de dezembro de 2021, com as correções: alteração da ordem dos nomes das autoras.

Introdução

Os micronutrientes são essenciais para o funcionamento fisiológico do organismo nas diferentes fases da vida^{1,2}. Suas deficiências ainda são observadas em maior prevalência nos países em desenvolvimento³ e afetam, principalmente, as populações vulneráveis como mulheres em idade reprodutiva, crianças, adolescentes e idosos, especialmente aqueles desfavorecidos socioeconomicamente e em situação de insegurança alimentar^{1,2}.

Historicamente, a deficiência de vitamina B12, conhecida também como cobalamina, foi estudada no ambiente clínico quando os pacientes apresentavam sintomas causados por anemia perniciosa, que é uma condição clínica autoimune que leva as células do estômago a não produzirem o fator intrínseco necessário para absorção dessa vitamina⁴. Entretanto, sua importância para o sistema nervoso central, estando envolvida em processos como o desenvolvimento cerebral, a mielinização neural e a função cognitiva^{5,6}, fez com que se avaliasse essa deficiência na população infantil, pois pode ocasionar atrasos no crescimento e no desenvolvimento cognitivo, que por sua vez, podem ser irreversíveis^{7,8}.

O objetivo desta revisão foi examinar as evidências que relacionam a importância da vitamina B12 materna e na infância com o desenvolvimento infantil, principalmente neurológico e cognitivo.

Materiais e Métodos

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura criteriosa e de ampla abrangência. Foram pesquisadas bases de dados nacionais e internacionais durante os meses de agosto a dezembro de 2020. Nossa questão de pesquisa norteadora para a seleção dos estudos foi: O status de vitamina B12 materna, seja na gestação quanto no período da amamentação, ou ingestão alimentar ou suplementar de B12

para a gestante, nutriz ou prole, pode influenciar o desenvolvimento neurológico e cognitivo desses lactentes e dessas crianças? Selecionaram-se artigos dos últimos 40 anos (1980-2020) e não foi aplicada restrição de idioma.

Os descritores para a realização das buscas foram: “vitamina B12”, “deficiência de vitamina B12”, “cobalamina” e “cognição”, “função cognitiva”, “distúrbios cognitivos”, “processos mentais”, “atenção”, “memória”, “quociente de inteligência”, “desenvolvimento mental”, “compreensão”, “resolução de problemas” nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos estudos realizados e não publicados, resumos de eventos científicos (publicados ou não), dissertações e teses. Com as buscas foram localizados 172 artigos, e após leitura do título e resumos foram excluídos 133 artigos. Assim, 39 artigos foram selecionados para leitura integral.

Desenvolvimento

DEFINIÇÃO E METABOLISMO

As cobalaminas são membros de uma família de cobalto contendo compostos encontrados na natureza e chamados de corrinoides. A vitamina B12 é um nutriente essencial da dieta para humanos sendo encontrada em alimentos de origem animal como carnes, ovos, leite e outros produtos lácteos^{9,10}. Algumas algas contêm vitamina B12, no entanto, a biodisponibilidade varia com as espécies de algas e pode ser muito baixa. Além disso, algumas algas contêm quantidades consideráveis de análogos inativos da vitamina B12, que podem interferir na absorção das suas formas ativas¹¹. Os humanos são incapazes de sintetizar a vitamina B12 sendo totalmente dependentes da ingestão dietética, suplementos ou alimentos fortificados^{11,12}.

A digestão da vitamina B12 começa no estômago facilitada pelo baixo pH, onde as secreções gástricas e proteases separam a vitamina B12 dos peptídeos. Assim, a vitamina B12 fica livre para se ligar ao fator

R encontrado na saliva. As secreções pancreáticas degradam, parcialmente, o fator R, e a vitamina B12 é então ligada ao fator intrínseco. O fator intrínseco se liga à borda em escova do íleo e facilita a absorção da vitamina B12 que será liberada para o plasma¹³. Sua absorção é tanto pelo processo fisiológico ativo quanto por difusão passiva, porém apenas 1–2% de uma dose oral é absorvido passivamente¹⁴.

Em geral, para a vitamina da dieta assume-se uma absorção de 50%, no entanto há uma quantidade máxima de B12 que pode ser absorvida por refeição¹⁵. A vitamina B12 apresenta metabolismo entero-hepático e estima-se que entre 0,5 e 5,0 µg de vitamina B12 é excretada na bile por dia. Em casos de deficiências a vitamina B12 é rapidamente reabsorvida, e a eficiência da absorção biliar é tamanha que sua deficiência pode levar anos após o início do déficit na dieta para aparecer¹⁶.

FUNÇÃO NEUROLÓGICA E COGNITIVA

O desenvolvimento do sistema nervoso central e do cérebro começa durante a 3ª semana de gestação e continua durante a primeira infância, sendo que sua taxa de desenvolvimento é influenciada por vários fatores ambientais e genéticos^{17,18}. Já a mielinização e a sinaptogênese são processos que começam no terceiro trimestre e continuam a influenciar o desenvolvimento neuronal na prole durante os primeiros anos de vida¹⁹. A vitamina B12 desempenha um papel importante em ambos com efeitos potenciais no desenvolvimento cognitivo^{20,21}. Sendo que a cognição se refere aos processos mentais envolvidos na memória, atenção, aprendizagem e funções executivas²².

Há muitas décadas já foi constatada que a deficiência de vitamina B12 causa desmielinização afetando os nervos periféricos, assim como o sistema nervoso central²³. Os sintomas neurológicos da deficiência de B12, tanto em estudos experimentais quanto em humanos, são associados a alterações nas citocinas e no

fator de crescimento epidérmico no líquido cefalorraquidiano²⁴. A perda da função motora frequentemente manifestada como ataxia da marcha também pode ter associação com a deficiência da vitamina B12²⁵. Notavelmente, as manifestações neurológicas da deficiência de B12 podem preceder ou ocorrer na ausência das consequências hematológicas, ou seja, muitas vezes não foram diagnosticadas as deficiências até que tivessem ocorrido os danos neurológicos permanentes²⁵.

Existem várias razões possíveis para os relatos aparentemente contraditórios na literatura sobre se os baixos teores de vitamina B12 contribuem efetivamente para o declínio cognitivo. Um dos motivos é que mesmo tendo a B12 sérica dentro da faixa dos valores de referência é possível sua associação com o déficit cognitivo ou com o risco de declínio cognitivo no futuro^{26,27}. No entanto, em contraste com a melhora significativa nos sinais hematológicos após o tratamento de pacientes com anemia perniciosa, há evidências limitadas de que o tratamento com a cobalamina melhora o estado cognitivo em pacientes adultos e idosos com demência, por exemplo²⁸.

DIETAS VEGATARIANAS E VEGANAS

A maioria dos dados iniciais sobre a deficiência de vitamina B12 na infância provém de estudos de caso de bebês amamentados exclusivamente por mães em dietas veganas, vegetarianas ou ovolactovegetarianas, uma vez que as concentrações dessa vitamina se correlacionam com o consumo e o estado materno. Assim, um bebê nascido de uma mãe vegetariana ou vegana corre alto risco de nascer com baixos estoques de vitamina B12 e desenvolver sinais clínicos graves de deficiência durante o primeiro ano de vida se a ingestão da mãe for inadequada e seus estoques forem baixos. É importante destacar que mulheres vegetarianas que têm gestações repetidas colocam seus bebês em risco maior, porque seus estoques de

vitamina B12 provavelmente foram esgotados nas gestações anteriores²⁹.

Em dietas veganas o risco de inadequação de nutrientes é supostamente maior do que dietas vegetarianas, uma vez que a seleção de alimentos é ainda mais limitada e os alimentos vegetais não fortificados (como algas marinhas) não contêm nenhuma quantidade significativa de vitamina B12 ativa³⁰. Há anos existem muitos relatos de casos e estudos que demonstraram repetida e convincentemente sintomas clínicos graves como atraso no desenvolvimento, letargia, irritabilidade e a síndrome do tremor infantil devido à deficiência de vitamina B12 em bebês de mães veganas ou vegetarianas³¹⁻³³. Estudos atuais apontam que mulheres veganas ainda apresentam prevalência alta de consumo dietético inadequado de vitamina B12 (<83% das recomendações)³⁴. Um estudo de caso recente mostrou que a deficiência de vitamina B12 em uma menina de 9 meses acarretou em regressão psicomotora, hipotonia e letargia. A criança foi amamentada, exclusivamente, desde o nascimento por uma mãe que seguia dieta vegetariana estrita e pertencia a um nível socioeconômico baixo. Através de uma tomografia computadorizada do cérebro foi possível ver a atrofia cerebral e retardo na mielinização³⁵. Embora bebês com deficiência de vitamina B12, devido ao vegetarianismo materno e infantil, também possam ser deficientes em outros nutrientes derivados de alimentos de origem animal, como ferro e zinco, é improvável que os problemas de desenvolvimento associados à deficiência de vitamina B12 possam ser explicados por essas outras deficiências²⁰.

PREVENÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

A deficiência de vitamina B12 está emergindo como um problema de saúde pública em muitos países de baixa renda, sendo os lactentes, crianças em idade pré-escolar e mulheres grávidas os grupos mais vulneráveis. A relação da vitamina B12 materna com o da sua prole destaca o papel

crucial de gestação para prevenir a deficiência de B12 na próxima geração. É importante ressaltar que há diretrizes para a fortificação de farinha com B12 desenvolvidas pela Food Fortification Initiative^{36,37} e aprovadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Além disso, como a farinha na maioria dos países agora é fortificada com ácido fólico, a cofortificação com B12 eliminaria qualquer uma das preocupações, ainda controversas, sobre o alto nível de folato exacerbar a deficiência de B12^{38,39}. Essa nova ideia pode ter um benefício substancial de longo prazo para a saúde pública.

NUTRIÇÃO MATERNA

Sabe-se que a disponibilidade inadequada de nutrientes no útero pode afetar negativamente o desenvolvimento do cérebro durante a gestação e nos estágios pós-natais⁴⁰. O filho de uma mãe com deficiência de vitamina B12 pode nascer com a deficiência ou pode se tornar deficiente durante o período de amamentação exclusiva, geralmente entre 4 e 6 meses de idade, pois as concentrações de vitamina B12 no leite humano estão fortemente relacionadas ao estado materno durante a gravidez e pós-parto⁴¹. Em estudos epidemiológicos, a insuficiência de vitamina B12 na fase uterina tem sido associada a um crescimento deficiente e comprometimento da função psicomotora e do desenvolvimento cerebral que podem ser irreversíveis²⁰.

Em um estudo indiano conduzido por Bhate e colaboradores (2008)⁴² encontrou-se que níveis elevados de vitamina B12 na mãe durante 28ª semana de gestação (vitamina B12 >224 pmol/L versus <77,0 pmol/L) associaram-se à melhores resultados cognitivos em seus filhos aos 9 anos de idade em tarefas de memória de curto prazo, testes de cores e de dígitos retrocedentes, além de maior período de atenção, mesmo após ajustes para fatores confundidores como status socioeconômico, sexo e perímetro cefálico (p<0,05). Para as pontuações nos testes de

inteligência e agnosia visual não existiram diferenças entre as crianças nos grupos com baixo e alto teor de vitamina B12 materna⁴². Outro estudo de coorte prospectivo estudou as associações entre as concentrações plasmáticas de vitamina B12 das mães durante a gravidez e os resultados cognitivos em seus filhos aos 10 anos de idade⁴³. Nesse estudo, crianças nascidas de mulheres com concentrações de vitamina B12 ≥ 150 pmol/L ou < 150 pmol/L não tiveram nenhuma diferença nos escores de atenção nem nos de testes cognitivo, exceto para fluência verbal (capacidade de recuperação de nomes de animais listados em 1 minuto) onde menores concentrações plasmáticas foram associadas com maior fluência ($p < 0,05$)⁴³. Em outra coorte indiana as concentrações mais altas de vitamina B12 no plasma materno (≥ 150 pmol/L) durante 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 idade⁴⁴. Em contraste, um estudo de coorte no Canadá, com esses mesmos pontos de corte para a vitamina B12, que foi analisada entre a 16ª até 36ª semana de gestação, não teve associação significativa com os resultados neurocognitivos dos filhos aos 18 meses de idade⁴⁵.

Vários estudos observacionais foram realizados para examinar as associações entre a ingestão de vitamina B12 na dieta materna e os resultados cognitivos em seus filhos. Um grande estudo de coorte ($n = 6259$) conduzido na Inglaterra avaliou a ingestão dietética na 32ª semana de gestação e o QI (quociente de inteligência) dos filhos aos 8 anos de idade e constatou que o maior consumo de vitamina B12 foi associado com o QI mais alto nas crianças, porém após o ajuste para educação materna, idade, paridade, ingestão de álcool, suplementação de ácido fólico e infecções os resultados não foram mais estatisticamente significativos, assim como após ajuste adicional para duração da

gestação, duração da amamentação e peso do bebê ao nascer⁴⁶. Em outra coorte com crianças de 7 anos de idade a ingestão de vitamina B12 materna também não foi significativamente associada aos QI das crianças⁴⁷. E um estudo que analisou a associação da ingestão de vitamina B12 materna no primeiro semestre de gestação encontrou piores escores de desenvolvimento mental nos filhos das mães que tinham a ingestão adequada de vitamina B12 diária aos 12 meses⁴⁸.

Recentemente, alguns estudos randomizados sobre a suplementação da vitamina B12 para gestantes foram publicados. O estudo de Srinivasan e colaboradores (2017)⁴⁹ é um ensaio duplo-cego controlado por placebo onde foi suplementada uma dose diária de 50 μg de vitamina B12 desde o início da gravidez (antes de décima quarta semana) até 6 meses após o nascimento e relacionou com o desenvolvimento cognitivo de bebês aos 9 meses de idade. O estudo constatou que nenhum efeito significativo da suplementação materna de B12 foi observado no desenvolvimento cognitivo dos bebês⁴⁹. No entanto, outro estudo randomizado que também realizou a suplementação de vitamina B12 durante a gravidez até 6 semanas pós-parto e avaliou a cognição das crianças aos 30 meses, encontrou que a suplementação materna de B12 durante a gravidez foi associada a maiores escores de linguagem expressiva nas crianças ($p < 0,05$)⁵⁰.

É importante levar em consideração que a gravidez altera o estado materno de vitamina B12 de uma maneira que facilita a sua transferência para o feto. Profundas mudanças fisiológicas e anatômicas ocorrem em praticamente todos os órgãos e sistema durante a gravidez com consequências consideráveis nos marcadores bioquímicos. Esses fatos podem complicar tanto a avaliação do estado de micronutrientes e também limitar o uso de intervalos de referência estabelecidos em mulheres não grávidas,

como a análise dos resultados dos estudos realizados durante esse período.

LACTAÇÃO E INFÂNCIA

O risco de um bebê amamentado tornar-se deficiente em vitamina B12 depende de três fatores: primeiro o status de vitamina B12 da mãe durante a gravidez, segundo os estoques de vitamina B12 do bebê ao nascer e terceiro e o status de vitamina B12 da mãe durante o período de amamentação⁵¹. As manifestações típicas da deficiência de vitamina B12 em crianças incluem falha no desenvolvimento do cérebro e no crescimento e desenvolvimento geral, regressão do desenvolvimento, hipotonia, dificuldades de alimentação, tremores, hiperirritabilidade e até mesmo coma, sendo que imagens do cérebro podem revelar atrofia e atrasos na mielinização³⁵. E enquanto a suplementação com vitamina B12 resulta em rápidas melhorias nas medidas laboratoriais do seu status, ainda há pesquisas contínuas sobre os efeitos de longo prazo da deficiência em lactentes e crianças.

Um estudo transversal realizado com crianças de 6 a 10 anos de idade examinou as associações entre as concentrações de vitamina B12 no plasma infantil e o índice de processamento mental, que incluiu medidas de raciocínio, memória de curto prazo e velocidade⁵². Nesse estudo, as concentrações mais elevadas de vitamina B12 no plasma infantil (>197,0 pmol/L) foram associadas a uma menor recordação de números e ordem de palavras, que são indicadores de memória de curto prazo⁵². Por outro lado, em um estudo de coorte prospectivo, com crianças de 12 a 18 meses de idade, as concentrações mais altas de vitamina B12 no plasma infantil foram associadas a escores de desenvolvimento mental significativamente mais altos ($p=0,02$)⁵³. Na Colômbia, um estudo grande estudo ($n=3156$) foi conduzido para examinar as associações entre as concentrações plasmáticas de vitamina B12 e o desempenho acadêmico em crianças em

idade escolar dos 5 as 12 anos⁵⁴. E o resultado encontrado foi que crianças com deficiência de vitamina B12 (<148 pmol/L) tiveram um risco significativamente maior de absenteísmo escolar ($p<0,0001$) e de repetir o ano letivo ($p=0,04$) do que crianças não deficientes (vitamina B12 plasmática >148 pmol/L)⁵⁴. Em outro estudo, também com crianças em idade escolar, analisou-se a ingestão total de vitamina B12 no café da manhã e essa ingestão não foi significativamente associada com a memória de curto prazo ($p=0,50$)⁵⁵. Porém, nesse mesmo estudo, a ingestão de vitamina B12 foi associada a um melhor desempenho escolar (melhores notas médias anuais) ($p=0,02$)⁵⁵.

Estudos de intervenção também foram realizados para examinar os efeitos do consumo de vitamina B12 e função cognitiva. Uma pesquisa com crianças em idade escolar (média 7,4 anos) distribuiu os participantes em 4 grupos: 1) vegetais com milho e feijão, 2) leite mais milho e feijão, 3) carne (60 g) mais vegetais e 4) um grupo de controle sem receber alimentos complementares. Na análise do estudo, uma maior ingestão de vitamina B12 na dieta das crianças foi associada à melhora da memória, conforme medido pelo teste de amplitude de dígitos ($p <0,05$)⁵⁶. Em outro estudo randomizado realizado com 422 crianças de 6 a 30 meses foi feita a suplementação de 4 formas: ou vitamina B12, ou ácido fólico, ou ambos, ou placebo, diariamente durante 6 meses. Encontrou-se que crianças que receberam vitamina B12 e ácido fólico tiveram maiores pontuações na escala de desenvolvimento motor e resoluções de problemas do que as crianças do grupo placebo ($p<0,05$)⁵⁷. Recentemente um estudo randomizado avaliou os efeitos da suplementação diária de vitamina B12 por 1 ano no neurodesenvolvimento, crescimento e concentração de hemoglobina em bebês 6 a 11 meses com risco de deficiência. As crianças foram randomizadas para receber 2 µg de vitamina B12, correspondendo a aproximadamente 2 a 3 doses diárias recomendadas (RDAs) ou

um placebo. Nesse estudo, a suplementação de vitamina B12 em crianças com risco de deficiência de vitamina B12 resultou em uma resposta metabólica melhorada, mas não afetou o neurodesenvolvimento, o crescimento ou a concentração de hemoglobina⁵⁸. Kvestad e colaboradores (2020)⁵⁹, no mesmo ano também mediram os efeitos da suplementação de vitamina B12 e/ou ácido fólico por 6 meses em crianças de 6 a 30 meses de idade sobre a cognição dessas mesmas crianças após 6 anos, quando as crianças tinham entre 6 a 9 anos de idade. Os autores concluíram que a suplementação de vitamina B12 e o ácido fólico têm relevância limitada para a cognição de longo prazo⁵⁹. É importante salientar que a infância é um período de rápido crescimento, durante a qual a demanda por vitamina B12 é alta e o status de B12 sofre mudanças marcantes devido a

vários fatores ambientais, o que pode ser um motivo para as possíveis diferenças encontradas nos estudos citados nessa sessão.

Conclusão

Concluimos que os status de vitamina B12 materna durante a gravidez e no período da amamentação são determinantes essenciais dos status de B12 ao nascimento e na infância. Apesar do conhecimento acumulado sobre a deficiência de B12, muitas questões-chave permanecem sem respostas, como as manifestações frequentemente diferentes entre os pacientes com relação às complicações neurológicas em que é possível que fatores genéticos ou interações nutriente-nutriente possam explicar essas diferenças na suscetibilidade.

Referências

1. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition e Metabolism*. 2015; 66(2):22-33.
2. Darnton-Hill I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. *Current Developments in Nutrition*. 2019; 3(9)1-14.
3. Brito A, Mujica-Coopman MF, Romana DL, Cori H, Allen LH. Folate and vitamin B12 status in Latin America and the Caribbean: an update. *Food and Nutrition Bulletin*. 2015; 36(2):109-118.
4. Addison T. Anaemia-disease of the suprarenal capsules. *Medical Gazette* 1949; 43:517-18.
5. Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B12. *Annals of Nutrition e Metabolism*. 2012; 61(3):239-245.
6. Venkatramanan S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and Cognition in Children. *Advances in Nutrition*. 2016; 7(5):879-888.
7. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014; 50(9):721-725.

8. Cobayashi F, Tomita LY, Augusto RA, D'Almeida V, Cardoso MA. Genetic and environmental factors associated with vitamin B12 status in Amazonian children. *Public Health Nutrition*. 2015; 18(12):2202-2210.
9. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Lobelo F. Vitamin B12 concentration and its association with sociodemographic factors in Colombian children: Findings from the 2010 National Nutrition Survey. *Nutrition*. 2016; 32(2):255-259.
10. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, Van den Heuvel EGHM, Groot LCPGM, Eussen SJPM. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers and health aspects. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6:93.
11. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013; 61(28): 6769–75.
12. USDA. Composition of foods raw, processed, prepared. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, release 27. Washington (DC): 2015
13. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. *Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991; 188:1-7.
14. Allen LH, Miller JW, Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review.
15. *Journal of Nutrition*. 2018; 148(4):1995S-2027S.
16. Allen LH. Bioavailability of vitamin B12. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2010; 80(4–5):330–5.
17. Doets EL, In 't Veld PH, Szczecinska A, Dhonukshe-Rutten RA, Cavelaars AE, van 't Veer P, Brzozowska A, de Groot LC. Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013; 62(4):311–22.
18. Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1996; 63:997S–1001S.
19. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 85:614S–20S.
20. Thompson RA, Nelson CA. Developmental science and the media. Early brain development. *American Psychology*. 2001; 56:5–15.
21. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008; 29(2):S126–31.
22. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 68:2–7.

23. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Seminars Pediatric in Neurology*. 2006; 13:158–65.
24. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annual Review of Nutrition*. 1992; 12:59–79.
25. Scalabrino G, Veber D, Mutti E. Experimental and clinical evidence of the role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of acquired cobalamin-deficient leukoneuropathy. *Brain Research Reviews*. 2008; 59(1):42– 54.
26. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clinica Croatica*. 2019; 58(2):295–302.
27. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics*. 2012; 24(4):541–56.
28. Smith AD, Refsum H. Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12? *Journal of Internal Medicine*. 2012; 271(2):179–82.
29. Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000; 15(3):226–33.
30. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, Corsello G, Poli A. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016; 8(10):629.
31. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutrition in Clinical Practice*. 2010; 25(6):613-20.
32. Sklar R. Nutritional vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant of a vegan-diet mother. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 1986; 25:219–221.
33. Stollhoff K, Schulte FJ. Vitamin B12 and brain development. *European Journal of Pediatrics*. 1987; 146:201–205.
34. Kuhne T, Bubl R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. *European Journal of Pediatrics*. 1991; 150:205–208.
35. Allès B, Baudry J, Méjean C, Touvier M, Péneau S, Hercberg S, Kesse-Guyot E. Comparison of Sociodemographic and Nutritional Characteristics between Self-Reported Vegetarians, Vegans, and Meat-Eaters from the NutriNet-Santé Study. *Nutrients*. 2017; 15;9(9):1023.
36. Bousselamti A, Hasbaoui BE, Echahdi H, Krouile Y. Psychomotor regression due to vitamin B12 deficiency. *Pan African Medical Journal*. 2018; 30:152.

37. Allen LH, Rosenberg IH, Oakley GP, Omenn GS. Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food and Nutrition Bulletin*. 2010; 31(1):S36–46.
38. Allen LH. Pros and cons of increasing folic acid and vitamin B12 intake by fortification. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*. 2012; 70: 175–83.
39. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 85(1):193–200.
40. Brito A, Verdugo R, Hertrampf E, Miller JW, Green R, Fedosov SN, Shahab-Ferdows S, Sanchez H, Albala C, Castillo JL, et al. Vitamin B-12 treatment of asymptomatic, deficient, elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs vitamin B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 103(1):250–7.
41. Ramakrishna T. Vitamins and brain development. *Physiological Research*. 1999; 48: 175–87.
42. Finkelstein JL, Kurpad AV, Thomas T, Srinivasan K, Duggan C. Vitamin B 12 status in pregnant women and their infants in South India. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 71(9):1046-1053.
43. Bhate V, Deshpande S, Bhat D, Joshi N, Ladkat R, Watve S, Fall C, de Jager CA, Refsum H, Yajnik C. Vitamin B12 status of pregnant Indian women and cognitive function in their 9-year-old children. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008; 29:249–54.
44. Veena SR, Krishnaveni GV, Srinivasan K, Wills AK, Muthayya S, Kurpad AV, Yajnik CS, Fall CH. 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. *Journal of Nutrition*. 2010; 140:1014–22.
45. Bhate VK, Joshi SM, Ladkat RS, Deshmukh US, Lubree HG, Katre PA, Bhat DS, Rush EC, Yajnik CS. 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.
46. Wu BT, Dyer RA, King DJ, Richardson KJ, Innis SM. Early second trimester maternal plasma choline and betaine are related to measures of early cognitive development in term infants. *PLoS One*. 2012; 7:e43448.
47. Bonilla C, Lawlor DA, Taylor AE, Gunnell DJ, Ben-Shlomo Y, Ness AR, Timpson NJ, St Pourcain B, Ring SM, Emmett PM, 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:e51084.
48. Boeke CE, Gillman MW, Hughes MD, Rifas-Shiman SL, Villamor E, Oken E. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *American Journal of Epidemiology*. 2013; 177:1338–47.

49. Del Río Garcia C, Torres-Sanchez L, Chen J, Schnaas L, Hernandez C, Osorio E, Portillo MG, Lopez-Carrillo L. Maternal MTHFR 677C>T genotype and dietary intake of folate and vitamin B(12): their impact on child neurodevelopment. *Nutritional Neuroscience*. 2009; 12:13–20.
50. Srinivasan K, Thomas T, Kapanee ARM, Ramthal A, Bellinger DC, Bosch RJ, Kurpad AV, Duggan CP. Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Maternal and Child Nutrition*. 2017; 13(2):e12325.
51. Thomas S, Thomas T, Bosch RJ, Ramthal A, Bellinger DC, Kurpad AV, Duggan CP, Srinivasan K. Effect of Maternal Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Outcomes in South Indian Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Maternal and Child Health Journal*. 2019; 23(2):155-163.
52. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1994; 352: 173-186.
53. Eilander A, Muthayya S, van der Knaap H, Srinivasan K, Thomas T, Kok FJ, Kurpad AV, Osendarp SJ. Undernutrition, fatty acid and micronutrient status in relation to cognitive performance in Indian school children: a cross-sectional study. *British Journal of Nutrition*. 2010;103:1056–64.
54. Strand TA, Taneja S, Ueland PM, Refsum H, Bahl R, Schneede J, Sommerfelt H, Bhandari N. Cobalamin and folate status predicts mental development scores in North Indian children 12–18 mo of age. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97:310–7.
55. Duong MC, Mora-Plazas M, Marin C, Villamor E. Vitamin B-12 deficiency in children is associated with grade repetition and school absenteeism, independent of folate, iron, zinc, or vitamin a status biomarkers. *Journal of Nutrition* 2015;145:1541–8.
56. Ahmadi A, Sohrabi Z, Eftekhari MH. Evaluating the relationship between breakfast pattern and short-term memory in junior high school girls. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2009;12:742–5.
57. Gewa CA, Weiss RE, Bwibo NO, Whaley S, Sigman M, Murphy SP, Harrison G, Neumann CG. Dietary micronutrients are associated with higher cognitive function gains among primary school children in rural Kenya. *British Journal of Nutrition*. 2009; 101:1378–87.
58. Kvestad I, Taneja S, Kumar T, Hysing M, Refsum H, Yajnik CS, Bhandari N, Strand TA. Folate, vitamin B9, vitamin B12 and folic acid improve gross motor and problem-solving skills in young North Indian children: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2015; 10:e0129915.
59. Strand TA, Ulak M, Hysing U, Ranjitkar S, Kvestad I, Shrestha M, Ueland PM, McCann A, Shrestha PS, Shrestha LS, Chandyo RK. Effects of vitamin B12 supplementation on neurodevelopment and growth in Nepalese Infants: A randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. 2020; 17(12):e1003430.

60. Kvestad I, Taneja S, Upadhyay RP, Hysing M, Bhandari N, Strand TA. Vitamin B 12, Folate, and Cognition in 6- to 9-Year-Olds: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2020; 145(3):e20192316.

Como citar este artigo:

Zanella PB, Garzone EOC. A importância da vitamina B12 para a função neurológica e cognitiva: da gestação à infância . *Rev. Aten. Saúde*. 2021; 19(69): 339-350.