REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.12 – N.1 – 2024

Anemia Megaloblástica na Gestação: prevalência, fatores de risco e implicações para a saúde materna e fetal

Megaloblastic Anemia in Pregnancy: prevalence, risk factors and implications for maternal and fetal health

Grazielle de Oliveira
Acadêmica do 7° período em Biomedicina, Universidade do Vale do Itajaí
E-mail: Oliveira.grazielle@outlook.com

Wallison Lucas Oliveira Santos
Acadêmico do 7° período em Biomedicina, Universidade do Vale do Itajaí
E-mail: wallison.lucas1406@gmail.com

Daniela Valcarenghi
Mestra, Professor da Universidade do Vale do Itajaí
E-mail: danivalca@univali.br

Silvia Aparecida Ramos
Mestra, Doutora, Professor da Universidade do Vale do Itajaí
E-mail: silvia.ramos@univali.br

Alexandre Geraldo
Mestre, Orientador, Professor da Universidade do Vale do Itajaí
E-mail:alexandregeraldo@univali.br

RESUMO

A anemia megaloblástica é causada pela deficiência de folato e vitamina B12, resultando em macrocitose e alterações significativas nos parâmetros hematológicos. Objetivo desta pesquisa foi avaliar quais as consequências que essa patologia pode ocasionar para a saúde materna e fetal. Trata-se de uma revisão bibliográfica de 64 artigos derivados das plataformas Pubmed® e Google Scholar entre 2014 até março de 2024. A suplementação das vitaminas antes da concepção reduz o risco de defeitos do tubo neural no feto, descrito em 35 (54%) dos artigos analisados, 28 (43%) artigos sugerindo como dose ideal 400 µg/dia de ácido fólico e 10 artigos (15%) recomendando 600 a 800 µg/dia de folato para lactantes, a fim de atender as demandas do bom desenvolvimento fetal. Foi identificado em 12 artigos

(18%) que a deficiência de vitamina B12 também aumentam as chances de ter baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e parto prematuro. Em 11 artigos (17%) que demonstraram o maior risco de deficiência de vitamina B12 ocorre em mulheres vegetarianas ou veganas. São necessários estudos que investiguem as consequências específicas da anemia megaloblástica durante o período gestacional, enfatizando suas implicações críticas para a saúde tanto da mãe quanto do feto. Além disso, ensaios clínicos mais detalhados são essenciais, com foco em estabelecer de maneira clara a dose suplementar ideal dessas vitaminas para prevenir complicações e promover um desenvolvimento materno e fetal saudável.

Palavras - Chave: Anemia Megaloblástica, Gravidez, Saúde materna, Vitamina B12, Vitamina B9.

REVISTA SAÚDE DOS VALES

ABSTRACT

Megaloblastic anemia is caused by a deficiency of folate and vitamin B12, resulting in macrocytosis and significant alterations in hematological parameters. The objective of this research was to evaluate the consequences that this condition can cause for maternal and fetal health. This is a literature review of 64 articles derived from PubMed® and Google Scholar platforms between 2014 and March 2024. Vitamin supplementation before conception reduces the risk of neural tube defects in the fetus, as described in 35 (54%) of the analyzed articles, with 28 (43%) articles suggesting an ideal dose of 400 µg/day of folic acid, and 10 articles (15%) recommending 600 to 800 µg/day of folate for lactating women to meet fetal developmental demands. It was identified in 12 articles (18%) that vitamin B12 deficiency also increases the chances of low birth weight, spontaneous abortion, and preterm birth. Eleven articles (17%) demonstrated that the highest risk of vitamin B12 deficiency occurs in vegetarian or vegan women. Further studies are needed to investigate the specific consequences of megaloblastic anemia during gestation, emphasizing its critical implications for both maternal and fetal health. Additionally, more detailed clinical trials are essential to establish clearly the ideal supplemental dose of these vitamins to prevent complications and promote healthy maternal and fetal development.

Key words:

Megaloblastic anemia, Pregnancy, Maternal health, B12 vitamin, B9 vitamin.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a anemia é definida como a condição na qual o conteúdo da hemoglobina no sangue está abaixo do normal como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais. Os principais aspectos da anemia ocorrem no sistema circulatório, causando um aumento do volume sistólico e taquicardia, como também na curva de dissociação de oxigênio da hemoglobina (BRASIL, 2016).

A gestação é uma condição em que ocorre alteração dos mecanismos fisiológicos do organismo de uma mulher, ocasionando um aumento das necessidades de micronutrientes como a cobalamina (B12), folato (B9), ferro e

zinco, devido ao crescimento fetoplacentar, juntamente com uma rápida multiplicação celular e síntese de DNA. Dentre todas as anemias que podem ocorrer durante a gravidez, é importante destacar a anemia fisiológica, a anemia por déficit de ferro e a anemia megaloblástica (VIEGAS, 2019).

A anemia megaloblástica tem como característica a presença de aspectos morfológicos distintos dos eritrócitos que estão em desenvolvimento na medula óssea (LOTE, 2012). Representa um tipo de anemia macrocítica que pode surgir devido a anomalias genéticas ou adquiridas que afetam o metabolismo das vitaminas B12 e B9. Uma das causas mais importantes para o seu aparecimento durante a gravidez é a deficiência de folato, enquanto a deficiência da vitamina B12 mesmo que em menor proporção pode ocorrer em conjunto ou de forma isolada (HOFFBRAND; MOSS, 2018)

O folato e a cobalamina estão envolvidos com a síntese do ácido tetrahidrofólico que consequentemente faz parte da etapa de síntese de DNA, sendo assim, ao se estabelecer uma carência nos níveis séricos desses dois nutrientes, o indivíduo possui um comprometimento nessa síntese, afetando o desenvolvimento de todas as células da linhagem hematopoiéticas, dando origem à uma célula megaloblástica, a qual contém um núcleo imaturo e um citoplasma bem desenvolvido (VIEGAS, 2019).

Estudos efetuados na Índia, Turquia, África e Venezuela, mostram que 10% das mulheres grávidas apresentam deficiência de folato, enquanto 30% têm deficiência de vitamina B12. Quanto à deficiência de folato, a sua prevalência é de menos de 5% em países desenvolvidos e de 25% a 72% em mulheres em idade reprodutiva nos países em desenvolvimento (LOTE, 2012).

Para distinguir entre as deficiências de vitaminas, é realizado o teste do folato sérico e vitamina B12. O hemograma também é utilizado como parte do diagnóstico, sendo que o achado mais notável é a macrocitose, ou seja, com o Volume Corpuscular Médio (VCM) alto. Já no esfregaço de sangue periférico, os

megaloblastos e os neutrófilos hipersegmentados, sendo altamente sugestivos de anemia megaloblástica. (HARIZ; BHATTACHARYA, 2023)

De acordo com Brasil (2010) às manifestações clínicas da anemia megaloblástica na gestação ocorrem antes do terceiro trimestre, tendo como consequências para as gestantes complicações obstétricas, dano hematológico, eclâmpsia e até morte materna (SANTOS,2020).

Já para o feto pode haver parto prematuro e má formação, devido ao risco de defeitos do tubo neural que pode gerar encefalocele, mielomeningocele (espinha bífida), hidrocefalia e anencefalia, estes episódios podem ocorrer devido ao comprometimento da metilação da proteína mielina devido ao déficit vitamínico. Nas crianças, pode haver o retardo do crescimento, bem como o atraso da puberdade (PORTH; MATFIN, 2010)

O tratamento dessa deficiência deve ser realizado com doses diárias de vitamina B12, por administração via parenteral, e ácido fólico, por via oral, em casos de má absorção pode ser realizada por via intramuscular ou endovenosa para corrigir a megaloblastose (SÁ 2017; SOCHA et al., 2020).

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão bibliográfica relacionando o quadro de anemia megaloblástica durante o período gestacional e quais as consequências podem ocorrer para a saúde materna e fetal.

1.1 OBJETIVOS

Realizar uma revisão bibliográfica relacionado ao quadro de anemia megaloblástica durante o período gestacional e quais as consequências podem ocorrer para o feto.

2. MÉTODOS

Na primeira etapa foi realizada a revisão bibliográfica com busca de artigos científicos na plataforma Pubmed® e Google Scholar, aplicando as palavras chaves “Megaloblastic anemia” AND “Pregnancy”, “Health maternal” AND “B12 vitamin”, “Health maternal” AND “B9 vitamin”, “Megaloblastic anemia” AND “Fetus”, “Megaloblastic anemia” AND “newborn”, “Megaloblastic anemia” AND

“Epidemiology”, “Megaloblastic anemia” AND “Treatment”. A busca foi realizada no dia 30 de março de 2024, conforme apresentado na Figura 1

Como critério de inclusão foram inseridos publicações dos últimos 10 anos nos idiomas português, inglês e espanhol, revisões sistemática, análises, metanálises, ensaios clínicos concluídos, testes laboratoriais controlados e aleatórios, relato de casos clínicos no qual os pacientes eram fetos ou recém nascidos masculinos ou femininos, artigos que apresentassem valores de hemoglobina de pacientes com diagnóstico de anemia megaloblástica, sinais e sintomas desencadeados pela anemia em gestantes, fetos e recém nascidos, estudos epidemiológicos que apresentassem dados quanto ao diagnóstico de anemia megaloblástica.

Como critério de exclusão foram inseridos livros e documentos, ensaios clínicos que apresentassem homens adultos ou crianças acima de 2 anos, devido ao foco da revisão ser direcionada às gestantes com anemia megaloblástica e como a patologia pode impactar no desenvolvimento desde o feto ao lactente. Uma vez que o termo “recém-nascido” foi utilizado para abranger desde o nascimento até os seus 28 dias de vida, já o termo "lactente" é utilizado entre 1 mês a 23 meses de vida (EMIDIO et al.,

2020).

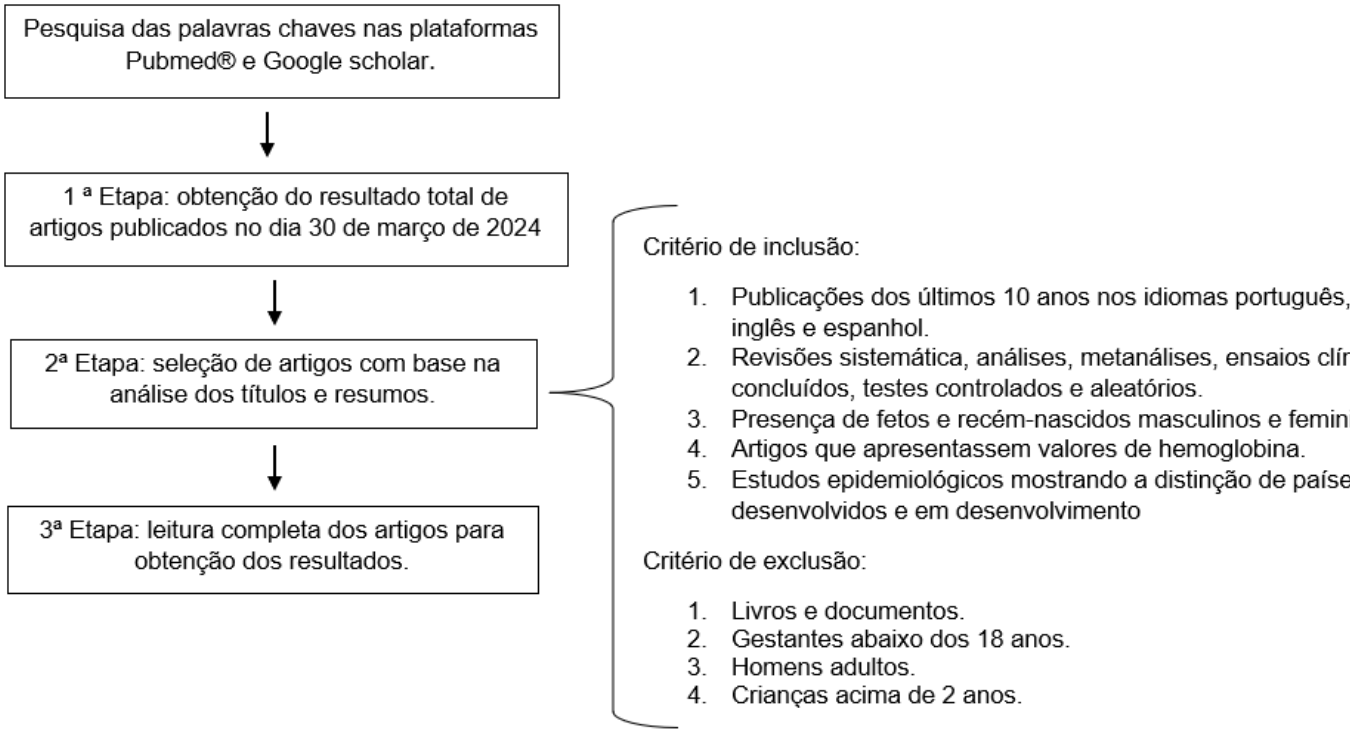

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos manuscritos pesquisados para a elaboração da revisão sistemática, após pesquisa em plataformas digitais.

Conforme a Figura 1, na primeira etapa foram selecionados os artigos utilizando os critérios estabelecidos de inclusão e exclusão, na segunda etapa foram definidos artigos que iriam seguir para a terceira etapa com base na análise dos títulos e resumos, por fim na etapa final foi realizada a leitura completa dos artigos para extração dos dados.

3. RESULTADOS

Ao realizar a busca de artigos utilizando a combinação das palavras chaves anteriormente definidas foram encontrados 7.466 artigos até o dia 30 de março de 2024, sendo utilizado para o estudo somente os publicados nos últimos 10 anos, totalizando 185 (2,5%) artigos (Etapa 1). Em seguida, foram removidos artigos duplicados e seleção dos artigos mediante a análise dos títulos e resumos totalizando 64 artigos (0,8%) (Etapa 2) elegíveis para a etapa de leitura completa dos estudos.

Ao realizar a leitura completa dos 64 artigos para a obtenção dos resultados (Etapa 3), foi avaliado o estudo de cada um deles, em seguida distribuído de acordo com objetivo de pesquisa, levando em consideração que o mesmo artigo pode tratar mais de um objetivo de interesse e com isso, sendo contabilizado mais de uma vez.

Dentre os 64 artigos selecionados, 5 artigos (7%) relatam que o sintoma clássico do déficit de folato (B9) durante a gestação é a anemia megaloblástica, 8 artigos (12%) relatam que o déficit materno de folato está associado a uma alta prevalência de problemas para o desenvolvimento do bebê, como baixo peso ao nascer ou pequeno para a idade gestacional, além de aborto espontâneo.

Outros 6 artigos (9%), abordam que o baixo nível de cobalamina (B12) causa efeitos relacionados a elevação da homocisteína plasmática na gestante, 2 artigos (3%) abordam que o baixo status de cobalamina materno, está relacionado com distúrbios metabólicos, como obesidade, além de casos de pré-eclâmpsia. 12 artigos (18%) abordam que a deficiência de vitamina B12 também aumentam as chances de ter baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e parto prematuro, 9 artigos (14%) abordam sobre o atraso no desenvolvimento neural fetal, 6 artigos (9%) abordam que bebês nascidas de gestantes com deficiência de cobalamina tem uma alta probabilidade de apresentar déficit nos níveis séricos de B12.

Além de 35 artigos (54%) relatar que a suplementação de folato e cobalamina iniciada antes da concepção, reduz o risco de defeitos do tubo neural (DTN) no feto e 11 artigos (17%) associam que o maior risco de deficiência de vitamina B12 ocorre em mulheres vegetarianas ou veganas, uma vez que a principal fonte da vitamina B12 é encontrada em produtos de origem animal, afetando assim o conteúdo dessa vitamina no leite materno e podendo aumentar o risco de Defeitos do Tubo Neural.

4. DISCUSSÃO

A anemia megaloblástica é causada pelo defeito na síntese de DNA envolvendo precursores hematopoiéticos, tendo como consequência uma produção ineficaz de eritrócitos (eritropoiese) e hemólise intramedular. Estudos apontam que as causas mais frequentes de anemia megaloblástica estão relacionadas com as deficiências de folato (B9) ou cobalamina (B12) (SOCHA et al., 2020).

Entende-se que, durante o período gestacional, a mulher passa por uma série de alterações fisiológicas, em que ocorre uma alta atividade metabólica e uma alta taxa de replicação celular, acarretando uma maior demanda de energia, minerais, proteínas e vitaminas, como a B9 e B12, que são essenciais para a síntese de DNA. Por isso é de extrema importância a preocupação com uma nutrição adequada desde o período anterior à concepção, o que leva uma diminuição na taxa de riscos para a saúde da mulher e de seu bebê (BALLESTÍN et al., 2021).

Apesar de em muitos estudos ser usado sem distinção, é necessário compreender que ácido fólico e folato não são sinônimos. O ácido fólico é a forma sintética e oxidada da vitamina, sendo utilizada em suplementos e alimentos fortificados. Já o folato faz parte das vitaminas B solúveis em água (B9) e pode ser encontrada naturalmente em alimentos como legumes, frutas cítricas e vegetais de folhas verdes (DOLIN; DEIERLEIN; EVANS, 2018).

A cobalamina (B12), também é uma vitamina solúvel em água, e é adquirida principalmente de alimentos de origem animal, como carnes, aves, ovos, frutos do mar e laticínios. Juntamente com o folato, está envolvida na síntese de purinas e pirimidinas, além da metilação de DNA, RNA e proteínas (LI et al., 2020).

Como a vitamina B12 é exclusivamente encontrada em alimentos de origem animal ou fortificado, vários estudos apontam que sua deficiência é mais prevalente naqueles que consomem dietas veganas ou vegetarianas, além de também está mais associada a populações de países de baixa e média renda, em que apresentam uma menor disponibilidade ou acessibilidade de alimentos de origem animal (CHEBAYA et al., 2017).

Sete artigos (10%) relatam sobre a recomendação da dose de vitamina B12, em que a dose diária recomendada é de 2,6 µg/dia para mulheres grávidas e 2,8 µg/dia para mulheres lactantes (PARDO-CABELLO; MANZANO-GAMERO; PUCHE-CANÃS, 2023). Vinte e oito artigos (43%) abordam sobre a dose recomendada de ácido fólico para mulheres em idade reprodutiva, em que 400 µg/dia é associada como uma dose preventiva para defeitos de desenvolvimento. Para gestações de risco, doses maiores têm sido recomendadas, de até 4 mg/dia (FREEDMAN et al., 2022).

Dez artigos (15%) apresentam dados para lactantes em que a recomendação da dose diária de folato será superior a dose preventiva, atingindo de 600 a 800 µg/dia dose necessária para atender as demandas para um bom desenvolvimento fetal e do bebê em crescimento (ALI et al., 2022).

A deficiência de vitamina B12 apresenta uma elevação dos níveis de homocisteína, sendo associada com malformações congênitas, como obesidade materna, arteriosclerose e até mesmo defeitos do tubo neural. Além disso, o déficit de cobalamina demonstrou estar associado a uma maior prevalência do desenvolvimento de pré-eclâmpsia, quando comparado com os níveis séricos da vitamina em gestantes normotensas (MARDALI et al., 2020).

O déficit no status de folato em mulheres em idade reprodutiva está associado a um aumento da prevalência de consequências adversas, como anemia megaloblástica (MOEN et al., 2020), além de baixos níveis da vitamina B12 e B9 estarem relacionados com um aumento do risco de nascimentos prematuros, pequeno para idade gestacional e baixo peso ao nascer (BEHERE et al., 2021).

Defeitos do tubo neural, são classificados como distúrbios multifatoriais complexos, comuns na fase de desenvolvimento neural e da medula espinhal que ocorrem entre 21 a 28 dias após a concepção (ROGERS et al., 2018), estudos apontam que células embrionárias do tubo neural e da crista neural são intensamente proliferativas, sendo assim, o déficit de folato durante a fase de fechamento apresenta uma alta associação com o aumento do risco de DTN para o feto (IRVINE et al., 2022), como relatam trinta e cinco (54%) artigos analisados nesse estudo.

Dez artigos (15%) abordam sobre a fortificação alimentar, onde países aplicaram a fortificação de suplementos básicos em cereais em busca da correção da deficiência de ácido fólico, tendo como consequência a diminuição da prevalência de defeitos do tubo neural, além de obter uma taxa de risco menor de anemia megaloblástica durante a gravidez. No Brasil, desde 2004 o Ministério da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), colocou em vigor a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 344, de 13 de dezembro de 2002,

determinando a obrigatoriedade da fortificação de ácido fólico em farinha de trigo e milho com o objetivo de alcançar a redução da prevalência da anemia materna e DTN (SAMPAIO et al., 2021).

Um estudo demonstra que cerca de 80 países, como Estados Unidos, Chile, Canadá e África do Sul exigiram a implementação do programa de fortificação alimentar com ácido fólico em alimentos básicos como trigo, com o intuito de aumentar os níveis de folato da população e consequentemente diminuir os riscos à saúde pública proveniente ao déficit sérico da vitamina (RUBIN et al., 2023).

Existe uma grande preocupação relacionada ao excesso do nível sérico de folato, pois um nível elevado da vitamina no sangue tem um grande potencial de mascarar e exacerbar a neuropatia ou anemia perniciosa em indivíduos que apresentam deficiência de cobalamina, um estudo realizado com mulheres grávidas e não grávidas comprovou que doses de ácido fólico superiores a 1 mg/dia apresentaram níveis detectáveis de ácido fólico não metabolizado em amostras de sangue materno e fetal, fazendo com que ocorra uma dedicação em manter as doses suplementares de ácido fólico abaixo de 1 mg/dia (FREEDMAN et al., 2022).

Estudos comprovam que a alta ingestão de folato durante o período perinatal pode ter efeitos adversos na saúde da prole, como doenças imunológicas, autismo e distúrbios lipídicos (LIU; LIU; ZHANG, 2020), diante disso, dez artigos (15%) relatam que a suplementação recomendada de ácido fólico maior a 600 µg/dia, pode estar associada a um maior risco para o bebê desenvolver Transtornos do Espectro do Autismo (TEA). Bem como, cinco artigos (7%) abordam que a sobrecarga de B9 materno está associada a um aumento na prevalência de asma no bebê, quando comparado com a baixa ingestão (MASUDA et al., 2022).

Pesquisas apontam que o tratamento para a deficiência da vitamina B12 durante a gestação será semelhante ao tratamento fora da gravidez, o qual pode ser administrado através da reposição oral ou parenteral. Desse modo, quando é utilizado B12 oral, na dose de 1 mg/dia, se faz necessário que os níveis séricos sejam monitorados com mais atenção para garantir uma reposição adequada. Para pacientes que foram submetidos a procedimentos invasivos, como cirurgia bariátrica, ou outras condições que interfiram na absorção intestinal, é recomendado a

administração sublingual e pacientes que apresentam uma particularidade neurológica atribuída a deficiência de cobalamina, é preferível o tratamento parenteral (ACHEBE; GAFTER-GVILI, 2017).

Os estudos que avaliam qual a dose adequada para um melhor tratamento da deficiência da vitamina demonstram que existem uma variação da dose recomendada, observando que para a ingestão oral, pode ser recomendado 0,5 até 1 mg duas ou três vezes por dia, porém, outro estudo apresenta uma ingestão diária oral de 5 mg em um período de 4 meses como dose adequada (MOUSSA et al., 2016).

Inúmeros estudos apresentam que a anemia megaloblástica é altamente responsiva ao tratamento, com uma rápida melhora clínica dos pacientes após o início da terapia, no entanto, devido a extensa gama de características clínicas e hematológicas da patologia, faz com que um diagnóstico rápido e assertivo da anemia megaloblástica um desafio (TORREZ et al., 2022).

A suplementação de cobalamina durante a gestação pode apresentar benefícios maternos referente a melhora das concentrações séricas da vitamina durante ou após a gravidez (FINKELSTEIN et al., 2024), representando seu papel essencial no estímulo da proliferação celular, sendo assim o uso periconcepcional de ácido fólico também foi correlacionado com a diminuição da prevalência do baixo peso ao nascer e pequeno para a idade gestacional, além da prevenção de DTN (XU et al., 2024).

5. CONCLUSÃO

Durante a gestação, a mulher passa por várias alterações fisiológicas, como alta atividade metabólica, maior replicação celular e síntese de DNA, devido ao crescimento do feto e da placenta. Isso resulta em uma maior demanda de energia, proteínas, minerais e vitaminas, especialmente B9 (folato) e B12 (cobalamina).

O ácido fólico é amplamente reconhecido por sua função na prevenção de Defeitos do Tubo Neural (DTN). No entanto, a dose diária recomendada para gestantes varia significativamente, com muitas fontes (43%) sugerindo 400 µg/dia

para mulheres em idade reprodutiva e outras (15%) sugerindo 600 µg/dia a 800 µg/dia.

A deficiência de vitamina B12 é comum em países de baixa renda e entre vegetarianos e veganos, dado que esta vitamina é encontrada principalmente em alimentos de origem animal.

Muitos estudos (54%) focam nos DTN ao analisar riscos relacionados à deficiência de folato e/ou cobalamina, mas há evidências de que a falta dessas vitaminas também pode levar a outras complicações maternas e fetais, como transtorno do espectro autista (TEA), parto prematuro, baixo peso ao nascer e maior prevalência de pré-eclâmpsia. Entretanto, os dados sobre o papel das vitaminas B9 e B12 no desenvolvimento dessas condições são inconclusivos, e há variação nas recomendações de dosagem.

Portanto, é necessário realizar mais estudos para esclarecer os papéis dessas vitaminas no desenvolvimento das condições mencionadas e estabelecer uma dose suplementar ideal.

Poucos estudos encontrados focaram na anemia megaloblástica durante a gestação, concentrando-se mais nas consequências da falta de B9 e B12 para a saúde materna e fetal. Dessa forma, é essencial realizar pesquisas específicas sobre anemia megaloblástica em gestantes, especialmente em países subdesenvolvidos, onde a deficiência de vitaminas é mais prevalente.

REFERENCIAS

ACHEBE, Maureen M.; GAFTER-GVILI, Anat. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. **Blood**, [S.L.], v. 129, n. 8, p. 940-949, 23 fev. 2017. American Society of Hematology. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-08-672246. Disponível em: https://www-sciencedirect.ez119.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S000649712033665X?via%3Dihub. Acesso em: 30 abr. 2024

ALI, Mennatallah A. et al. Dietary Vitamin B Complex: orchestration in human nutrition throughout life with sex differences. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 19, p. 3940,

22 set. 2022. MDPI AG. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9573099/. Acesso em: 30 abr. 2024.

BALLESTÍN, Sonia Santander et al. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 3134, 8 set. 2021. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/nu13093134. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6643/13/9/3134. Acesso em: 30 abr. 2024.

BEHERE, Rishikesh V. et al. Maternal Vitamin B12 Status During Pregnancy and Its Association With Outcomes of Pregnancy and Health of the Offspring: a systematic review and implications for policy in india. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 12, p. 01-18, 12 abr. 2021. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.619176. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074968/. Acesso em: 01 maio 2024.

CHEBAYA, Philip et al. Correlations between Maternal, Breast Milk, and Infant Vitamin B12 Concentrations among Mother–Infant Dyads in Vancouver, Canada and Prey Veng, Cambodia: an exploratory analysis. **Nutrients**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 270, 12 mar. 2017. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/nu9030270. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372933/. Acesso em: 04 maio 2024.

DOLIN, Cara D.; DEIERLEIN, Andrea L.; EVANS, Mark I.. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 milligrams is too much. **Fetal Diagnosis And Therapy**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 161-165, 2018. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000491786. Disponível em: https://karger-com.ez119.periodicos.capes.gov.br/fdt/article/44/3/161/136538/Folic-Acid-Supplementation-to-Prevent-Recurrent. Acesso em: 04 maio 2024.

FINKELSTEIN, Julia L et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2024, n. 1, p. 01-42, 8 jan. 2024. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013823.pub2. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013823.pub2/full?cookiesEnabled. Acesso em: 01 maio 2024.

HARIZ, Anis; BHATTACHARYA, Priyanka T.. Anemia Megaloblástica. **Statpearls Publishing**, [S.l], v. 1, n. 1, p. 1-2, jan. 2023.

IRVINE, Nathalie et al. Prenatal Folate and Choline Levels and Brain and Cognitive Development in Children: a critical narrative review. **Nutrients**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 364, 15 jan. 2022. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/nu14020364. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC8778665/. Acesso em: 04 maio 2024.

LI, Shanshan et al. Association of antenatal vitamin B complex supplementation with neonatal vitamin B12 status: evidence from a cluster randomized controlled trial. **European Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 60, n. 2, p. 1031-1039, 23 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-

02309-x. Disponível em: https://link-springer-com.ez119.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s00394-020-02309-x. Acesso em: 04 maio 2024.

LIU, Huan-Yu; LIU, Song-Mei; ZHANG, Yuan-Zhen. Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 963-976, 2 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s43032-020-00161-2. Disponível em: https://link-springer-com.ez119.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s43032-020-00161-2. Acesso em: 03 maio 2024.

LOTE, Joana Marta Fernandes. **Alterações hematológicas na gravidez**. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/80239. Acesso em: 16 jun. 2023.

MARDALI, Farzaneh et al. Association between abnormal maternal serum levels of vitamin B12 and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition Reviews**, [S.L.], v. 79, n. 5, p. 518-528, 1 out. 2020. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuaa096. Disponível em: https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/79/5/518/5916408?login=false. Acesso em: 01 maio 2024.

MASUDA, Hideyuki et al. Maternal dietary folate intake with folic acid supplements and wheeze and eczema in children aged 2 years in the Japan Environment and Children's Study. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 0272968, 22 ago. 2022. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272968. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC9394831/. Acesso em: 04 maio 2024.

MOEN, Gunn-Helen et al. Investigating the causal effect of maternal vitamin B12 and folate levels on offspring birthweight. **International Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 179-189, 21 dez. 2020. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyaa256. Disponível em: https://academic.oup.com/ije/article/50/1/179/6042991?login=false. Acesso em: 01 maio 2024.

MOUSSA, Hind N et al. Folic acid supplementation: what is new? fetal, obstetric, long-term benefits and risks. **Future Science Oa**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 01-11, jun. 2016. Future Science Ltd. http://dx.doi.org/10.4155/fsoa-2015-0015. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5137972/. Acesso em: 04 maio 2024.

PARDO-CABELLO, A.J.; MANZANO-GAMERO, V.; PUCHE-CAÑAS, E.. Vitamin B12: for more than just the treatment of megaloblastic anemia?. **Revista Clínica Española** [S.L.], v. 223, n. 2, p. 114-119, fev. 2023. Elsevier BV.

http://dx.doi.org/10.1016/j.rceng.2022.11.004. Disponível em: https://www-sciencedirect.ez119.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S2254887423000061?via%3Dihub. Acesso em: 01 maio 2024.

PORTH, Carol Mattson; MATFIN, Glenn. **Fisiopatologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

ROGERS, Lisa M. et al. Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1431, n. 1, p. 35-57, 21 set. 2018. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13963. Disponível em: 10.1111/nyas.13963. Acesso em: 30 abr. 2024.

RUBIN, Gal et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of ankyloglossia (tongue-tie) in infants; a systematic review. **Plos One**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 0294042, 3 nov. 2023. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0294042. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC10624271/. Acesso em: 04 maio 2024.

SAMPAIO, Adalberto Cruz et al. Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: a systematic review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 43, n. 10, p. 775-781, out. 2021. Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1736298. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC10183865/. Acesso em: 04 maio 2024.

SANTOS, Fabiane Ingride Oliveira. **Apresentações clínicas da anemia megaloblástica em gestantes e consequências para o feto**: revisão de literatura. 2020. 70 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2020. Disponível em: http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/1824. Acesso em: 02 jun. 2023.

SOCHA, Daniel S. et al. Severe megaloblastic anemia: vitamin deficiency and other causes. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 153-164, mar. 2020. Cleveland Clinic Journal of Medicine.http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072. Disponível em: https://www.ccjm.org/content/87/3/153.long. Acesso em: 01 maio 2024.

TORREZ, Mary et al. How I investigate acquired megaloblastic anemia. International **Journal Of Laboratory Hematology**, [S.L.], v. 44, n. 2, p. 236-247, 3 jan. 2022. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13789. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13789. Acesso em: 01 maio 2024.

VIEGAS, Mariana Violante. **Anemias e Gravidez**: diagnóstico, orientação e tratamento. 2019. 54 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de

Coimbra, Coimbra, 2019. Disponível em: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsrca&AN=rcaap.com.uc.estudogeral.sib.uc.pt.10316.89812&lang=pt-br&site=eds-live&scope=site. Acesso em: 02 jun. 2023.

XU, Xiguang et al. Risk of Excess Maternal Folic Acid Supplementation in Offspring. **Nutrients**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 755, 6 mar. 2024. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/nu16050755. Disponível em: https://www-ncbi-nlm-nih.ez119.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC10934490/. Acesso em: 04 maio 2024.