

**SÁVIO TEIXEIRA FERNANDES**

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM INDIVIDUOS VEGANOS: *SCOPING REVIEW***

**Orientadora: Professora Doutora Maria Do Céu Costa**  
**Co-Orientador: Professor Doutor Bruno Magalhães**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**  
**Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**  
**2023**

**SÁVIO TEIXEIRA FERNANDES**

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM INDIVÍ-  
DUOS VEGANOS: *SCOPING REVIEW***

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona no dia 25/07/2023, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 304/2023, de 4 de julho de 2023, com a seguinte composição: Presidente: Professora Doutora Catarina Rosado Arguente: Professor Doutor Leandro Oliveira Orientador: Professora Doutora Maria Do Céu Costa

Orientadora: Professora Doutora Maria Do Céu Costa

Co-Orientador: Professor Doutor Bruno Magalhães

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2023**



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação. Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e incentivo de pessoas importantes em minha vida.

Primeiramente, desejo expressar minha sincera gratidão à minha orientadora, a Doutora Maria do Céu Costa. Sua orientação cuidadosa, conhecimento especializado e dedicação incansável foram fundamentais para o sucesso deste projeto. Agradeço por compartilhar seu tempo, sabedoria e experiência, guiando-me em cada etapa do caminho. Sou imensamente grato pela sua paciência, encorajamento e pelos valiosos insights que você compartilhou comigo.

Ao Professor Doutor Bruno Magalhães, agradeço por sua orientação e apoio constante. Sua expertise, disponibilidade e contribuições significativas foram essenciais para o desenvolvimento do trabalho. Sou grato por suas valiosas sugestões, pelo compartilhamento de conhecimentos e pela inspiração que trouxe ao longo desse processo.

Gostaria também de estender meu agradecimento especial à minha mãe, Cláudia Teixeira. Você sempre foi minha fonte de inspiração e apoio incondicional. Sua força, amor e crença em mim foram fundamentais para que eu perseguisse meus sonhos acadêmicos. Obrigado por me encorajar a nunca desistir, mesmo nos momentos mais desafiadores. Sua presença e incentivo constante foram essenciais para minha jornada acadêmica.

Ao meu pai, Luiz Carlos, meu agradecimento por seu amor, apoio e encorajamento ao longo de todos esses anos. Sua confiança em minha capacidade de alcançar meus objetivos acadêmicos me motivou a sempre dar o meu melhor. Sou grato por ter você como exemplo de dedicação e perseverança. Seu apoio inabalável tem sido um verdadeiro presente em minha vida.

Por último, mas certamente não menos importante, quero agradecer à minha irmã, Sabrina Fernandes. Suas palavras de incentivo, ombro amigo e companheirismo foram fundamentais para me manter focado e motivado durante todo o processo de pesquisa. Obrigado por acreditar em mim e me apoiar incondicionalmente.

## RESUMO

O veganismo é uma forma estrita e restritiva de vegetarianismo que elimina todas as formas de exploração animal na produção de alimentos e outras áreas da vida. Embora a dieta vegana seja tradicionalmente seguida em partes da Índia há séculos, o veganismo emergiu como um movimento moral alternativo nos países ocidentais na década de 60. Com o crescimento das mídias sociais, o veganismo está se tornando mais visível e aceito no desporto e na indústria de saúde e fitness. Vários estudos mostram que os vegetarianos têm menor índice de massa corporal, colesterol sérico, açúcar no sangue e pressão arterial e menores taxas de morte por doenças cardíacas do que os não vegetarianos. No entanto, as dietas veganas apresentam problemas em relação aos níveis de vitamina B12, que são encontrados principalmente em alimentos de origem animal. Isso torna os veganos mais suscetíveis à deficiência dessa vitamina, o que pode levar a complicações de saúde. A prática e vivência clínica faz perceber que muitos indivíduos veganos e alguns nutricionistas questionam a necessidade desse suplemento vitamínico.

O objetivo específico foi identificar os estudos existentes na última década avaliando intervenções de suplementos alimentares e seus resultados em diferentes populações, com foco na vitamina B12 e os efeitos da deficiência desse nutriente. Usando o método de revisão bibliográfica baseado em modelos do Instituto Joanna Briggs, foram identificados os estudos publicados nos últimos 10 anos nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, Web of Science e EBSCO (Library, Information Science & Technology Abstracts e Academic Search Complete). Sessenta e cinco estudos de 217 artigos identificados foram incluídos.

Após análise detalhada, os estudos foram divididos em três grupos distintos. O primeiro grupo incluiu estudos que estabeleceram uma ligação entre a deficiência de vitamina B12 e a doença ( $n = 14$ ). O segundo grupo incluiu estudos que analisaram a dieta de vegetarianos (veganos ou não), sem focar especificamente na vitamina B12 ( $n=44$ ). Finalmente, o terceiro grupo inclui estudos que contribuem para o desenvolvimento de diretrizes alimentares e localização de bases nutricionais ( $n=7$ ). A conclusão da revisão foi que a deficiência de vitamina B12 é comum entre os vegetarianos devido ao consumo limitado de alimentos de origem animal. Os suplementos de vitamina B12 são eficazes na prevenção e tratamento dessa deficiência em vegetarianos, com ingestão diária recomendada de 25 a 100 microgramas. Identificam-se lacunas na literatura atual, nomeadamente a ausência de ensaios clínicos aleatorizados avaliando os efeitos de diferentes doses ou formas de vitamina B12 em vegetarianos. Conclui-se, também, sobre a necessidade de mais educação e conscientização pública em relação à importância da vitamina B12 numa dieta vegana.

## PALAVRAS-CHAVE

Suplementos alimentares, vitamina b12, cobalamina, deficiência, dieta vegana, dieta à base de plantas, vegetarianismo

## **ABSTRACT**

Veganism is a strict and restrictive form of vegetarianism that eliminates all forms of animal exploitation in food production and other areas of life. Although the vegan diet has been traditionally followed in parts of India for centuries, veganism emerged as an alternative moral movement in western countries in the 1960s. With the growth of social media, veganism is becoming more visible and accepted in sport and the health and fitness industry. Studies show that vegetarians have lower body mass index, serum cholesterol, blood sugar and blood pressure and lower rates of death from heart disease than non-vegetarians. However, vegan diets have problems regarding vitamin B12 (Vit B12) levels, which are mostly found in animal foods. This makes vegans more susceptible to vitamin D deficiency, which can lead to health complications. Clinical practice and experience makes it clear that many vegan individuals and some nutritionists question the need for this vitamin supplementation, based on clinical practice.

In this context, this review investigated the relationship between the increase in the number of vegans and Vit B12 deficiency in the last decade. The objective was to identify existing studies evaluating dietary supplement interventions and their outcomes in different populations, with a focus on Vit B12 and the effects of Vit B12 deficiency. Using the Joanna Briggs Institute model-based scoping method, studies within the past 10 years were identified in PubMed/MEDLINE, Web of Science, and EBSCO (Library, Information Science & Technology Abstracts, and Academic Search Complete) electronic databases. Sixty-five studies from 217 identified articles were included. After detailed analysis, the studies were divided into three distinct groups.

The first group included studies that established a link between Vit B12 deficiency and disease ( $n = 14$ ). The second group included studies that analyzed the diet of vegetarians (vegan or not), without specifically focusing on Vit B12 ( $n=44$ ). Finally, the third group includes studies that contribute to the development of dietary guidelines and the location of nutritional bases ( $n=7$ ). The conclusion of the review was that Vit B12 deficiency is common among vegetarians due to limited consumption of animal foods. Vit B12 supplements are effective in preventing and treating this deficiency in vegetarians, with a recommended daily intake of 25 to 100 micrograms. However, there are gaps in the current literature, such as the lack of randomized clinical trials evaluating the effects of different doses or forms of Vit B12 in vegetarians.

The conclusion of the review is that Vit B12 deficiency is common among vegans due to limited consumption of animal foods. Vit B12 supplementation is effective in preventing and treating this deficiency in vegetarians, with a daily intake of 25 to 100 micrograms being recommended. However, there are gaps in the current literature, such as the lack of randomized clinical trials evaluating the effects of different doses or forms of Vit B12 in vegetarians. In addition, greater education and public awareness of the importance of Vit B12 in vegan diets is needed.

## **KEYWORDS**

Dietary or Food supplements, b12 vitamin, cobalamin, deficiency, vegan diet, plant based diet, vegetarianism

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-metil-THF - 5-metil-tetrahidrofolato

AdoCbl - adenosilcobalamina

AI - Adequate Intake

AR - *Average Requirement*

B12FFQ - Vitamin B12 food-frequency questionnaire

BOND - Biomarkers of Nutrition for Development

CNCbl – cianocobalamina

CoA - metilmalonil-coenzima A

EFSA - Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

FDA - U. S. Food and Drug Administration

holoTC - holotranscobalamina

IMC - Índice de Massa Corporal

MMA - ácido metilmalônico

MetCbl - metilcobalamina

NDSR - Nutrition Data System for Research

NSC - National Safety Council

OIM - Institute of Medicine

PCC - População, Contexto e Conceito

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RDA - Dietary reference intakes

SAM - S-adenosil-metionina

tHcy - homocisteína total

THF - tetrahidrofolato

Vit B12 - vitamina B12

## ÍNDICE GERAL

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. INTRODUÇÃO .....                                                                                                                             | 1  |
| II. MÉTODOS.....                                                                                                                                | 5  |
| III. RESULTADOS .....                                                                                                                           | 8  |
| III.1. GRUPO 1 - ASSOCIAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 A ALGUMA DOENÇA .....                                                                | 14 |
| III.2. GRUPO 2 - ESTUDOS DE ANÁLISE DE CONSUMO ALIMENTAR DE INDIVÍDUOS VEGETARIANOS (VEGANOS OU NÃO) SEM FOCO PROPRIAMENTE NA VITAMINA B12..... | 19 |
| III.3. GRUPO 3 - ESTUDOS PARA COMPOSIÇÃO DE GUIAS ALIMENTARES E POSIÇÕES DE INSTITUIÇÕES DE NUTRIÇÃO.....                                       | 22 |
| IV. DISCUSSÃO .....                                                                                                                             | 24 |
| V. CONCLUSÃO.....                                                                                                                               | 27 |
| VI. BIBLIOGRAFIA .....                                                                                                                          | 29 |
| VII. ANEXOS.....                                                                                                                                | 43 |
| ANEXO 1: FRASES BOOLEANAS UTILIZADAS                                                                                                            |    |

## ÍNDICE DE TABELAS

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Definição dos critérios de inclusão .....               | 10 |
| Tabela 2 - Artigos selecionados para a revisão da literatura ..... | 24 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - A cobalamina é um complexo metálico com um átomo central de cobalto ligado a seis ligantes, as diversas formas resultam da substituição padrão do grupo R do ligante superior ou $\beta$ -axial que pode ser: ciano-, hidroxó-, aquo-, metil- ou adenosil -grupo, dando origem às formas químicas correspondentemente denominadas da vitamina B12 ..... | 32 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 2 - Inter-relação entre folato, vitamina B12 e metabolismo da homocisteína. AdoHcy, adenosilhomocisteína; AdoMet, adenosilmetionina; DHF, dihidrofolato; DMG, dimetilglicina; MS, metionina sintase; MTHFR, metilenotetrahidrofolato redutase; THF, tetrahi ..... | 33 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 3 - Processo de identificação e inclusão dos artigos – PRISMA Diagram flow ..... | 35 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

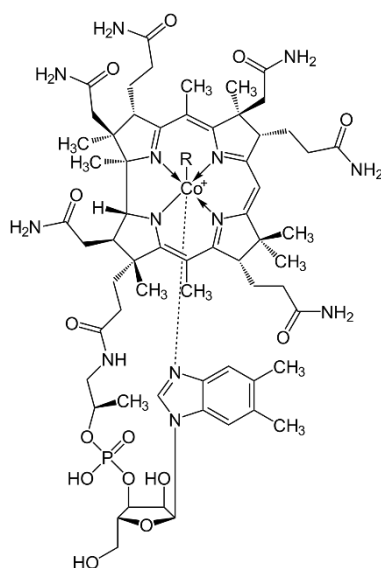
## I. INTRODUÇÃO

O veganismo é a forma mais rígida e restritiva de hábitos alimentares das pessoas que seguem uma dieta vegetariana e também é definida como uma filosofia e forma de vida, que busca excluir, na medida do possível e praticável, todas as formas de exploração e crueldade para com animais em processos de produção de alimentos ou qualquer outra finalidade. Enquanto a dieta vegana é tradicionalmente, há vários séculos, seguida em regiões da Índia, o veganismo ganhou alguma atenção como um movimento ético alternativo nos países ocidentais na década de 1960. Pesquisas recentes indicam que o número de veganos auto identificados nos EUA aumentou de 0,4% em 2015 para 6% em 2017 (Denissen et al, 2019). Com o crescimento dos media sociais como plataforma de compartilhamento de informações, o veganismo está a se tornar mais visível, e vem sendo mais aceito nos desportos e na indústria de saúde e fitness (Wright, Wilson, Smith, Duncan, & McHugh, 2017). Em comparação com os não vegetarianos, os vegetarianos têm índice de massa corporal (IMC) reduzido, colesterol sérico, glicose sérica e pressão arterial com menor taxa de mortalidade por isquemia cardíaca doença (Rizzo et al., 2016).

Por ser restritivo em termos de oferta de opções na dieta, o veganismo apresenta alguns pontos de interesse e preocupação quanto aos níveis de cobalamina, conhecida popularmente e na indústria alimentícia como vitamina B12 (Vit B12), um composto cristalino (Figura 1), essencial para a manutenção da homeostase de vários microrganismos e animais, incluindo humanos (Allen et al, 2018). A cianocobalamina é uma forma sintética de vitamina B12 usada em produtos farmacêuticos, suplementos e como aditivo alimentar. A Vit B12 é sintetizada no trato gastrointestinal dos animais naturalmente como um metabólito pela *Escherichia coli* (cepa K12, MG1655) (National Center for Biotechnology Information, 2023) e é então absorvida pelo animal hospedeiro, devendo seu nome ao fato de conter o mineral, cobalto. Devido a essa dinâmica de gênese, é encontrado em quantidades significativas apenas em alimentos de origem animal. Esse fato torna os indivíduos vegetarianos, e mais especificamente os veganos, um grupo potencial para o desenvolvimento de complicações por deficiências nas quantidades séricas dessa vitamina (Khaire, Rathod, Kale & Joshi, 2016).

A Vit B12 (cobalamina) é uma vitamina solúvel em água, consistindo de um anel de corrina plana coordenado com um átomo de cobalto através de quatro átomos de nitrogênio. Uma base 5,6 dimetilbenzamizol coordena com o átomo de cobalto na posição axial inferior. Grupos que podem se coordenar com o átomo de cobalto na posição axial superior incluem metil (metilcobalamina, MetCbl), adenosil (adenosilcobalamina, AdoCbl) e ciano (cianocobalamina (CNCbl)). Como apenas bactérias e archaea sintetizam a cobalamina, os humanos

precisam de uma ingestão alimentar para prevenir a deficiência. A cianocobalamina (CNCbl) é uma forma sintética estável que não ocorre naturalmente em organismos vivos, mas é usada como adição a alimentos e suplementos alimentares e em medicamentos. Alimentos derivados de animais fornecem cobalaminas, incluindo MeCbl e AdoCbl. CNCbl, uma forma semi-sintética da vitamina produzida a partir da hidroxocobalamina bacteriana, é fornecida por muitos produtos farmacêuticos, suplementos e aditivos alimentares.



*Figura 1 . A cobalamina é um complexo metálico com um átomo central de cobalto ligado a seis ligantes, as diversas formas resultam da substituição padrão do grupo R do ligante superior ou  $\beta$ -axial que pode ser: ciano-, hidroxo-, aquo-, metil- ou adenosil -grupo, dando origem às formas químicas correspondentemente denominadas da vitamina B12. (Lima, 2017))*

A cobalamina não é um constituinte normal dos alimentos vegetais comumente consumidos, a menos que contenham levedura ou tenham sido expostos à fermentação microbiana que produziu a vitamina (por exemplo, cerveja) ou foram enriquecidos com cobalamina (por exemplo, cereais matinais prontos para consumo fortificados). Os principais produtos de origem animal fontes da vitamina são carne, peixe, laticínios, ovos e fígado. Assim, os produtos de origem animal são as únicas fontes dietéticas confiáveis de Vit B12 para a síntese de ADN humano e produção de energia celular. Tendo a Vit B12 muitas formas, além das formas ciano-, nomeadamente metil-, desoxiadenosil- e hidroxico-balamina, a forma ciano é, no entanto, a forma mais utilizada em suplementos e medicamentos prescritos (National Center for Biotechnology Information, 2023). Em humanos, duas reações são conhecidas por requerer Vit B12 como coenzima. Um deles é o rearranjo da metilmalonil-coenzima A (CoA) para succinilCoA no metabolismo do propionato pela metilmalonil-CoA mutase nas mitocôndrias. A outra é a transmetilação citosólica da homocisteína pelo 5-metil-tetrahidrofolato em metio-

nina pela metionina sintase (Figura 2). A expressão clínica mais frequente da deficiência de Vit B12 é a anemia megaloblástica. Independente da anemia megaloblástica, a disfunção neurológica é outra característica clínica da deficiência de Vit B12. A insuficiência de Vit B12 é caracterizada por anormalidades bioquímicas, como concentrações elevadas de homocisteína total (tHcy) e/ou ácido metilmalônico (MMA) no sangue resultantes da atividade metabólica prejudicada da Vit B12, sem sintomas clínicos específicos.

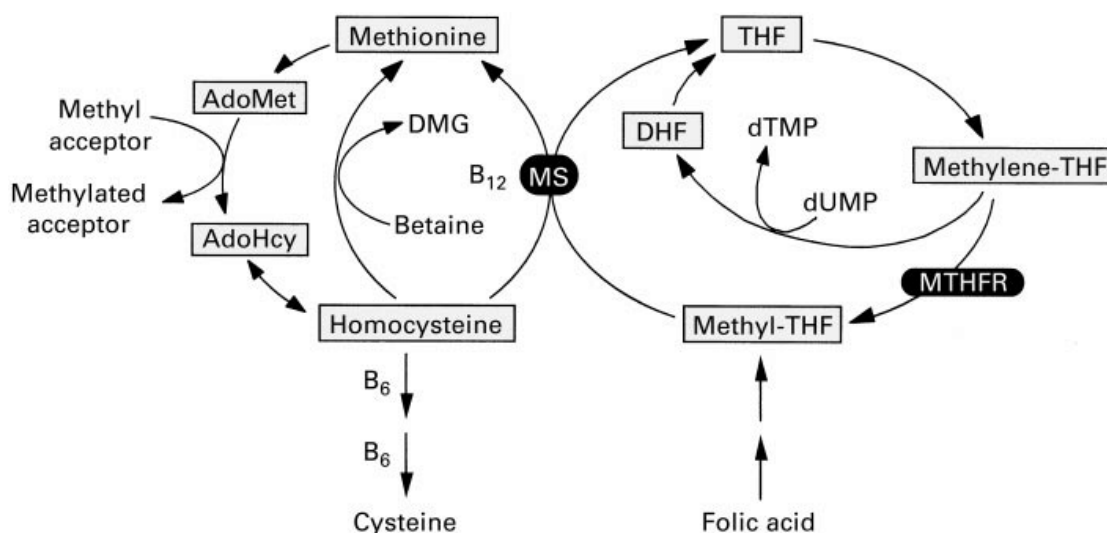


Figura 2 . Inter-relação entre folato, vitamina B12 e metabolismo da homocisteína. AdoHcy, adenosilhomocisteína; AdoMet, adenosilmetionina; DHF, dihidrofolato; DMG, dimetilglicina; MS, metionina sintase; MTHFR, metilenotetrahidrofolato redutase; THF, tetrahi (Refsum, 2001)

A deficiência de vitamina B12 pode levar ao aumento dos níveis séricos de ácido metilmalônico. Na segunda reação, a homocisteína é convertida em metionina usando vitamina B12 e ácido fólico como cofatores. Nessa reação, uma deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico pode levar ao aumento dos níveis de homocisteína.

A EFSA, Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, considera que a abordagem baseada numa combinação de biomarcadores do estado da cobalamina, ou seja, cobalamina sérica, holotranscobalamina (holoTC), ácido metilmalônico (MMA) e homocisteína total plasmática (tHcy), é a abordagem mais adequada para derivar valores dietéticos de referência (DRVs) para cobalamina. Apesar das incertezas com relação aos valores de corte para insuficiência de Vit B12 desses indicadores e que uma Necessidade Média (AR) não pode ser determinada a partir dos dados limitados disponíveis, há evidências consistentes em adultos de que uma ingestão de Vit B12 de 4 µg /dia e superior está associado a concentrações séricas de holoTC e Vit B12 dentro dos intervalos de referência derivados de in-

divíduos saudáveis, juntamente com concentrações de MMA e tHcy abaixo dos valores de corte para adultos, o que indica um estado adequado de Vit B12. Portanto, para a população europeia, a EFSA define uma Ingestão Adequada (AI- Adequate Intake) para Vit B12 em 4 µg/dia para adultos com base em dados de diferentes biomarcadores de status de cobalamina e considerando as ingestões médias observadas, que variam entre 4,2 e 8,6 µg/dia em adultos em vários países da UE. (EFSA, 2015)

A gravidade e as causas da deficiência de Vit B12 variam de acordo com os aspetos fisiopatológicos e podem ser divididas em deficiência leve, moderada e grave. A deficiência leve é comum devido à ingestão inadequada em veganos, vegetarianos, pessoas que consomem alimentos com baixo teor de cobalamina e em lactentes amamentados por mães com deficiência de cobalamina. A quantidade de Vit B12 absorvida pelo corpo humano é de 1-5 mg por dia, e uma quantidade significativa de cobalamina (1-5 mg) é armazenada no fígado. No entanto, devido aos grandes estoques de vitamina B12 no corpo, os sinais clínicos visíveis de deficiência de Vit B12 só podem ocorrer quando a concentração da vitamina no corpo está bem abaixo do nível apropriado. Ao determinar o estado nutricional de Vit B12 de uma pessoa e o risco de deficiência, o primeiro teste comumente realizado mede a concentração sérica da vitamina (Chandra-Hioe et al., 2019).

Alguns estudos apontam a concentração deficitária de cobalamina (<156 pmol/l) com uma prevalência de 52% em indivíduos veganos e apenas 1% em indivíduos onívoros. (49) O status subnormal de Vit B12 é prevalente (50% - 70%) em vegetarianos ou veganos na Áustria, Alemanha, Itália, Austrália, Índia e China (Schüpbach, Wegmüller, Berguerand, Bui, & Herter-Aeberli, 2017).

Neste sentido esta revisão se propõe a identificar estudos existentes sobre intervenções através de suplementação alimentar de Vit B12, e ponderar de que forma este assunto vem sendo estudado ao longo dos últimos anos, a fim de discutir a real necessidade de suplementação individual e até mesmo possíveis intervenções em populações específicas mais vulneráveis.

## II. MÉTODOS

Para a concretização dos objetivos, foi concebida uma *scoping review* da literatura científica sobre a suplementação de vitamina B12 em indivíduos veganos e recorreu-se ao modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para a organização da informação. A formulação da questão de investigação baseou-se no acrónimo PCC (População, Contexto e Conceito): o que se sabe, pela literatura existente, sobre a suplementação de vitamina B12 em indivíduos veganos? Os critérios de inclusão dos artigos estão sumariados na Tabela 1, e foram definidos com base na população, contextos e conceitos, tipo de estudo, idioma e data da publicação.

Tabela 1 – Definição dos critérios de inclusão

| Critérios de inclusão |                                                                            |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| POPULAÇÃO (P)         | Estudos em seres humanos, de qualquer idade, com dieta vegana.             |
| CONTEXTO (C)          | Estudos em que os participantes recebam suplementação oral de vitamina B12 |
| CONCEITO (C)          | Estudos que abordem a suplementação de vitamina B12                        |
| Tipos de estudos:     | Todos os estudos primários ou secundários, qualitativos ou quantitativos   |
| Idioma:               | Estudos publicados em inglês, espanhol ou português.                       |
| Data de publicação:   | Estudos publicados entre janeiro de 2010 e fevereiro de 2023               |

Numa fase inicial, para a identificação dos artigos, realizaram-se pesquisas exploratórias em bases de dados eletrónicas com as palavras-chave anteriormente definidas. Em seguida, através da consulta dos artigos mais relevantes, e identificação dos principais termos e palavras de pesquisa utilizadas, foram definidos os termos das frases booleanas para a realização da pesquisa final. Foram identificados os respetivos descritores em inglês, recorrendo aos termos MeSH identificados na base de dados PubMed / MEDLINE, Web of Science e EBSCO (Library, Information Science & Technology Abstracts e Academic Search Complete)

Foram, de seguida, utilizadas combinações de descritores/medical *subject headings* (MeSH), *subject headings*, *subjects terms* ou termos livres, para cada uma das bases de dados, através dos operadores booleanos: “OR” e “AND” e da ferramenta “\*” que potenciou a pesquisa através da criação de novas variações da mesma palavra (ANEXO I - Pergunta de pesquisa).

### Elegibilidade (critérios de inclusão)

Para obter estudos originais sobre a necessidade da suplementação de vitamina B12, foram aplicados os seguintes critérios de elegibilidade aos estudos incluídos:

- Estudos de observação de indivíduos com alimentação vegana;
- Que contem em seus resultados a explícita, de forma positiva ou negativa, recomendação ou indicação de suplementação de vitamina B12.

### Critérios de exclusão:

Foram excluídos estudos se os participantes tivessem outros estudos sem a participação de população com dieta vegana restrita, estudos em que a suplementação por outros meios que não a administração oral, estudos com foco em desenvolvimento de suplementos novos no mercado, estudos em animais e estudos que se encontrarem redigidos noutras línguas além de portuguesa, inglesa ou espanhola.

### Processo de seleção:

Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes por meio da leitura na íntegra do conteúdo disponibilizado na plataforma rayyan.ai® (<https://www.rayyan.ai/>), onde após análise elegeram o estudo como adequado ou não (incluído ou excluído). Caso os dois revisores optassem concomitantemente pela inclusão de um artigo, este era selecionado, da mesma forma se um dos revisores excluísse o estudo enquanto o outro optasse por incluí-lo, era automaticamente classificado como "talvez", onde um terceiro revisor seria responsável por decidir sobre a inclusão. Nenhum dos estudos foi classificado dessa forma, portanto, um terceiro revisor não foi necessário.

### Processo de recolha/extração de dados:

Como os estudos selecionados apresentaram diversas vezes resultados ou desenvolvimentos semelhantes sobre o assunto, os dados considerados necessários para a solidez da discussão e conclusão desta revisão foram retirados dos textos originais de forma subjetiva. Foram extraídos dados relativos a associação direta da alimentação vegana com a possível deficiência de Vit B12 e suas respectivas recomendações de suplementação ou de não necessidade da mesma.

Esse processo foi realizado por três revisores, sendo que o primeiro foi responsável pela coleta de informações dos agrupamentos de estudo número 2 (G2) e 3 (G3) e o segundo revisor foi responsável pelo grupo 1 (G1). A revisão do texto final incluindo todos os grupos ficou a cargo do terceiro revisor.

Os dados pesquisados e considerados relevantes ao estudo se deram a partir da questão “É necessária a suplementação de vitamina B12 em indivíduos veganos?”. Em busca de elucidar a pergunta foram elaborados os parâmetros descritos nesta seção. Os artigos e estudos deveriam então ser claros ao recomendar ou não a suplementação da vitamina, em qualquer idade, qualquer sexo biológico e não ferir os princípios éticos de exclusão.

#### Método de síntese:

O processo utilizado para decidir os estudos elegíveis se deu de forma conjunta por dois revisores, analisando de forma geral os estudos completos, mas sobretudo os resultados obtidos e a discussão sobre a recomendação ou não de suplementação de vitamina B12. Os estudos foram selecionados se apresentassem deliberadamente menção a recomendação positiva ou não para a suplementação.

Todos os estudos selecionados apresentam texto integral.

Após a seleção de elegibilidade foram retirados dos estudos dados relevantes tais como nome do autor, país onde foi realizado, ano de publicação, objetivo, resumo e âmbito do estudo. Estes foram organizados na Tabela 2. Os resumos foram feitos pelos revisores após a leitura do texto integral, realizando-se a síntese das informações relevantes como as descritas anteriormente.

Esta *scoping review* não recolheu dados para meta-análise por ter sido julgado desnecessária para os objetivos pelos realizadores e revisores da revisão.

### **III. Resultados**

Considerando os procedimentos descritos, os resultados da pesquisa foram sendo refinados, em função dos critérios e processos estabelecidos, até se chegar ao número final de artigos incluídos nesta revisão. Na Figura 3, apresenta-se o fluxograma de identificação e seleção dos estudos, descrevendo cada um dos passos até se atingir o número final de artigos incluídos.

Utilizando a estratégia de pesquisa descrita, foram identificados 215 artigos nas diferentes bases de dados, dos quais 65 eram textos duplicados. A amostra bibliográfica era, então, composta por 150 artigos, dos quais 15 por se encontrarem redigidos noutras línguas, 42 por apresentarem população ou background incorreto, 5 artigos com estudos em animais (por questões éticas discordantes com a população estudada neste trabalho), 11 por serem estudos para drogas comerciais específicas e 8 foram rejeitados após a leitura integral (Figura 3).

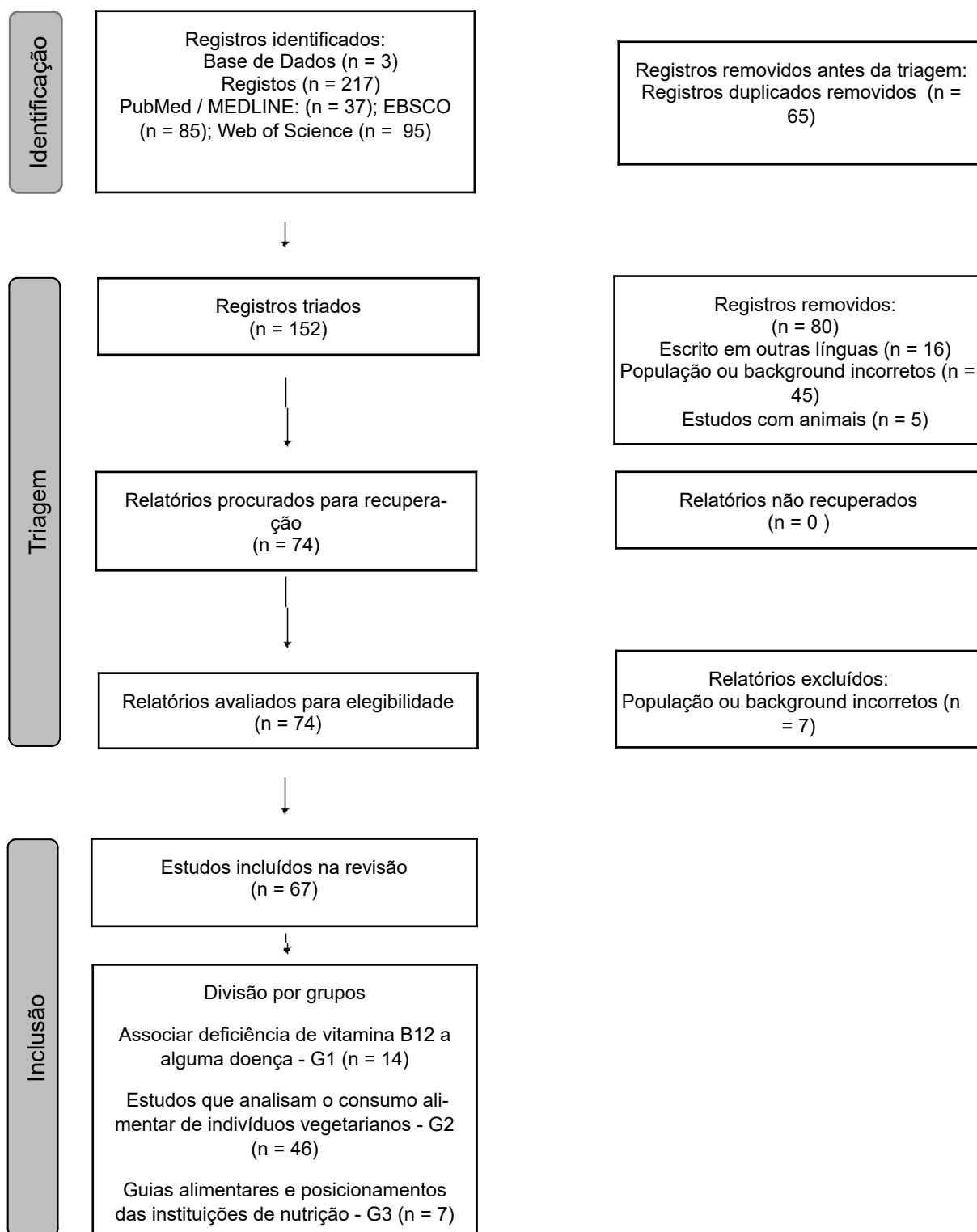


Figura 3 - Processo de identificação e inclusão dos artigos – PRISMA Diagram flow

Tabela 2 - Artigos selecionados para a revisão da literatura

| <b>Código do Estudo e Referência</b> | <b>Autor Principal (Ano) – País</b>              | <b>Objetivos do estudo</b>                                                                                                                                                                 | <b>Âmbito do estudo</b>            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| E1 (01)                              | Woo et al - 2014 - China                         | to associate the prevalence of vitamin b12 deficiency with atherosclerosis                                                                                                                 | Ensaio controlado randomizado      |
| E2 (03)                              | Obersby et al - 2013 - Reino Unido               | to compare the homocysteine and vitamin B12 levels of vegetarians and omnivores                                                                                                            | Revisão sistemática e meta-análise |
| E3 (06)                              | Sobiecki et al - 2016 - Reino Unido              | to investigate differences in food intake among carnivores, fish eaters, vegetarians and vegans aged 30-90 years who completed the semiquantitative diet frequency questionnaires.         | Estudo transversal analítico       |
| E4 (10)                              | Elorinne et al - 2016 - Finlândia                | to compare dietary intake and nutritional status of Finnish long-term vegans and non-vegetarians                                                                                           | Estudo transversal analítico       |
| E5 (11)                              | Pawlak et al - 2014 - Estados Unidos             | to examine the prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12                                                                                          | Revisão sistemática                |
| E6 (12)                              | Rizzo et al - 2016 - Italia                      | to discuss the status of vitamin B12 among vegetarians with focus in detection of cobalamin deficiency and appropriate sources for sufficient intake                                       | Revisão Narrativa                  |
| E7 (13)                              | Simpson et al - 2010 - Estados Unidos            | to provides guidance as to recommended nutrients (folate, vitamin B12 and vitamin B6) intakes during pregnancy                                                                             | Revisão Narrativa                  |
| E8 (14)                              | Gallego-Narbón et al - 2018 - Espanha            | to present the cobalamin status of Spanish vegetarians using both vitamin B12 and MMA markers, and the effects of the plant-based diet and the intake of vitamin B12 supplements.          | Estudo transversal analítico       |
| E9 (15)                              | Avnon et al - 2020 - Israel                      | to determine the influence of maternal diets on maternal and umbilical cord blood levels of vitamin B12, folic acid, ferritin, and hemoglobin                                              | Estudo transversal analítico       |
| E10 (16)                             | Pawlak et al - 2018 - Alemanha                   | to analyze breast-milk vitamin B-12 concentration and vitamin B-12 supplement use pattern among women who adhered to different dietary patterns: vegan, vegetarian, and nonvegetarian      | Estudo transversal analítico       |
| E11 (17)                             | Lemale et al - 2019 - França                     | to establish practical definitions of micronutrient consumption for children with vegan diets                                                                                              | Diretrizes de prática              |
| E12 (19)                             | Gallego-Narbón et al - 2019 - Espanha            | to analyze the serum status of vitamin b12 and folate in vegan and ovo-lacto vegetarians                                                                                                   | Estudo transversal analítico       |
| E13 (20)                             | Damayanti et al - 2018 - Estados Unidos e Canada | to investigate the association between plasma concentration of vitamin B12 and B12 intake from supplements, fortified foods, and animal source foods among vegetarians and non-vegetarians | Estudo transversal analítico       |
| E14 (21)                             | Rogerson - 2017 - Reino Unido                    | to review literature in order to provide recommendations for how to construct a vegan diet for athletes and exercisers                                                                     | Revisão Narrativa                  |
| E15 (22)                             | O'Leary - 2010 - Suíça                           | to outline the metabolism of vitamin B12, and to evaluate the causes and consequences of sub-clinical vitamin B12 deficiency.                                                              | Revisão Narrativa                  |
| E16 (24)                             | Craig - 2010 - Estados Unidos                    | to discusses the nutrients of major concern in a vegetarian diet along with the health benefits obtained from following a vegetarian diet                                                  | Revisão Narrativa                  |
| E17 (29)                             | Van Winckel et al - 2011 - Belgica               | to insight on the benefits and risks of vegetarianism, with special emphasis on vegetarian child nutrition.                                                                                | Revisão Narrativa                  |
| E18 (33)                             | Tucker - 2014 - Estados Unidos                   | to potential shortfall nutrients through the careful selection of foods or fortified foods or the use of supplements can help ensure healthy bone status to                                | Revisão Narrativa                  |

|          |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                              |
|----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|          |                                         | reduce fracture risk in individuals who adhere to vegetarian diets.                                                                                                                                                                                                                                       |                              |
| E19 (36) | Radnitz et al - 2015 - Estados Unidos   | to determine the extent to which the reason for following a vegan diet was associated with health behaviors                                                                                                                                                                                               | Estudo transversal analítico |
| E20 (37) | Melina et al - 2016 - Estados Unidos    | Position of the Academy of Nutrition and Dietetics about several aspects for Vegetarian Diets                                                                                                                                                                                                             | Posição de Instituição       |
| E21 (39) | Cruchet et al - 2016 - Chile            | to clarify, according to the existing evidence, which are the myths and facts of vegetarian and gluten-free diets                                                                                                                                                                                         | Revisão Narrativa            |
| E22 (45) | Schüpbach et al - 2017 - Suíça          | to evaluate the intake and selected vitamin and mineral status among vegetarians and vegan adults living in Switzerland                                                                                                                                                                                   | Estudo transversal analítico |
| E23 (49) | Agnoli et al - 2017 - Itália            | Position of the Working Group of the Italian Society of Human Nutrition about several aspects for Vegetarian Diets                                                                                                                                                                                        | Posição de Instituição       |
| E24 (50) | Allen et al - 2018 - Multicentrico      | to report on vitamin B-12 (B12) is part of the Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) Project, which provides state-of-the art information and advice on the selection, use, and interpretation of biomarkers of nutrient exposure, status, and function, including a section on vegetarian diets | Revisão Narrativa            |
| E25 (57) | Brown - 2018 - Holanda                  | to analyze the nutritional sustainability of the vegetarian diet of professional dancers                                                                                                                                                                                                                  | Revisão Narrativa            |
| E26 (59) | Rudloff et al - 2018 - Alemanha         | Position of the Working Group of the nutrition committee, German Society for Paediatric and Adolescent Medicine (DGKJ) about Vegetarian diets in childhood and adolescence                                                                                                                                | Posição de Instituição       |
| E27 (64) | Menal-Puey et al - 2019 - Espanha       | to develop vegan meal plans for children that focus on nutrients commonly lacking in the diet                                                                                                                                                                                                             | Estudo transversal analítico |
| E28 (67) | Nebl et al - 2019 - Alemanha            | to trace the profile of micronutrients consumed and related biomarkers for vegetarian and vegan athletes.                                                                                                                                                                                                 | Estudo Coorte                |
| E29 (69) | Sheng et al - 2019 - China              | to explore the vitamin B12 status of toddlers living in high-poverty areas of China and to observe the effects of different complementary foods on the vitamin B12 status and cognitive level of these toddlers.                                                                                          | Estudo transversal analítico |
| E30 (70) | Karlsen et al - 2019 - Estados Unidos   | to create theoretical whole-food plant-based and vegan meal plans based on popular nutrition and cooking sources identified as part of a large online survey.                                                                                                                                             | Estudo transversal analítico |
| E31 (71) | Nebl et al - 2019 - Alemanha            | to compare the nutrient intake of omnivorous, lacto-ovo vegetarian and vegan recreational runners with intake recommendations of the German, Austrian and Swiss Nutrition Societies for the general population.                                                                                           | Estudo Coorte                |
| E32 (72) | García-Maldonado et al - 2019 - Espanha | to compare macro and micronutrient availability between vegetarian diets and traditional healthy diets                                                                                                                                                                                                    | Revisão Narrativa            |
| E33 (73) | Karcz - 2020 - Vários Países            | to summarize existing knowledge on variability of specific nutrients in breastmilk of mothers adhering to a plant-based diet.                                                                                                                                                                             | Revisão sistemática          |
| E34 (75) | Chandra-Hioe et al - 2019 - Austrália   | to determine what is the status of cobalamin among vegetarians and vegans in Australia                                                                                                                                                                                                                    | Revisão Narrativa            |
| E35 (77) | Jungert et al - 2020 - Alemanha         | to present the advantages and disadvantages of vitamin supplementation and the indications for it in various life situations.                                                                                                                                                                             | Revisão Narrativa            |

|           |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
|-----------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| E36 (79)  | Costantino, et al - 2020 - Espanha        | to analyze the main pictorial representations of food-based vegetarian dietary guidelines from different countries as a starting point to design a new guide for this specific population in Spain.                                                                                                                                        | Revisão Narrativa                |
| E37 (80)  | Redecilla Ferreiro et al - 2020 - Espanha | Position of the Committee on Nutrition and Breastfeed in heSpanish Paediatric Association about vegetarian diets in infants and children.                                                                                                                                                                                                  | Posição de Instituição           |
| E38 (82)  | Yang et al - 2020 - Multicentrico         | to systematically review the evidence of associations between Seasonal affective disorder and diet, eating behavior, and nutrition intervention.                                                                                                                                                                                           | Revisão sistemática              |
| E39 (86)  | Kalyan et al - 2020 - India               | to evaluate the vitamin B12 status of apparently healthy Indian children between 6 and 23 months of age.                                                                                                                                                                                                                                   | Estudo transversal analítico     |
| E40 (88)  | Kwok et al - 2014 - China                 | to study the impact of vitamin B-12 supplementation on arterial function, in the vegetarians.                                                                                                                                                                                                                                              | Estudo randomizado               |
| E41 (92)  | Naik et al - 2018 - India                 | to identify the prevalence of vitamin B 12 deficiency in vegetarian Indians                                                                                                                                                                                                                                                                | Estudo epidemiológico ?          |
| E42 (93)  | Selinger et al - 2019 - Republica Checa   | to identify the prevalence of vitamin B 12 deficiency in vegans in Czech Republic who don't use supplements                                                                                                                                                                                                                                | Estudo epidemiológico ?          |
| E43 (95)  | Cofnas - 2019 - Reino Unido               | to determine whether a vegetarian diet is healthy for children                                                                                                                                                                                                                                                                             | Revisão Narrativa                |
| E44 (103) | Constantin et al - 2019 - Reino Unido     | to review literature in order to provide recommendations for how to construct a vegan diet for athletes and exercisers                                                                                                                                                                                                                     | Revisão Narrativa                |
| E45 (105) | Dubaj - 2020 - Polonia                    | to present influence of maternal vitamin B12 deficiency as a cause of infant psychomotor retardation                                                                                                                                                                                                                                       | Estudo de caso                   |
| E46 (106) | Subramani et al - 2015 - Africa do Sul    | to report a 10-month-old infant with developmental regression secondary to vitamin B12 deficiency.                                                                                                                                                                                                                                         | Estudo de caso                   |
| E47 (108) | Gammon et al - 2012 - Nova Zelandia       | to describe the vitamin B12 status of predominantly overweight/obese women of South Asian origin living in Auckland and to correlate serum vitamin B12 andvegetarian status with insulin resistance.                                                                                                                                       | Estudo observacional transversal |
| E48 (114) | Ali et al - 2014 - Brasil                 | to concentrate information necessary for the successful planning of introduction in vegetarian food children.                                                                                                                                                                                                                              | Revisão Narrativa                |
| E49 (116) | Mearns et al - 2017 - Nova Zelandia       | to estimate dietary B-12 intake in South Asian women.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estudo observacional transversal |
| E50 (119) | Siqueira et al - 2016 - Brasil            | to verify if the vegetarian vegan diet, which is totally exempt of food of animal origin, supplies the nutritional recommendations of your supporters.                                                                                                                                                                                     | Revisão Narrativa                |
| E51 (124) | Mavrommati - 2013 - Suíça                 | to report the case of a patient for whom the diagnostic and aetiological work-up indicated delirium secondary to vitamin B12 deficiency                                                                                                                                                                                                    | Estudo de caso                   |
| E52 (128) | Hovdenak - 2012 - Noruega                 | to review literature in order to indicate the influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome                                                                                                                                                                                                                            | Revisão Narrativa                |
| E53 (129) | Sechi et al - 2016 - Reino Unido          | to examine the clinical manifestations of vitamin B deficiency and the effect of vitamin B deficiency on the adult nervous system.                                                                                                                                                                                                         | Revisão Narrativa                |
| E54 (135) | Benham et al - 2021 - Australia           | To examine demographic and health characteristics of women of reproductive age on a vegan diet in Australia and compare these to the general population, identify sources and intake of vitamin B12 and compare intake to current recommendations and, examine associations between participantcharacteristics and adequacy of vitamin B12 | Estudo de coorte prospectivo     |

|           |                                           |                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |
|-----------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|           |                                           | intake.                                                                                                                                                                                                                                      |                                          |
| E55 (136) | Sutter - 2021 - Suíça                     | to analyse the existing literature on the health impact and growth impact of selected nutrients in vegan children.                                                                                                                           | Revisão Narrativa                        |
| E56 (141) | Chouraqui et al - 2021 - França           | To review the literature was searched for potential associations between religious food rules and potential nutritional consequences.                                                                                                        | Revisão Narrativa                        |
| E57 (142) | Rashid et al - 2021 - Reino Unido         | to review the literature on the association between pregnancy in vegans and vegetarians and vitamin B12 deficiency                                                                                                                           | Revisão Narrativa                        |
| E58 (143) | Bandyopadhyay et al - 2021 - Índia        | To study the prevalence and common types of presentations of vitamin B12 deficiency among 20-80 years aged, nonvegetarian people attending a tertiary care hospital in a state of Eastern India.                                             | Estudo transversal analítico             |
| E59 (144) | Schwinger et al - 2021 - Nepal            | to analyze cobalamin and folate status in women during early pregnancy in Nepal                                                                                                                                                              | Ensaio clínico randomizado               |
| E60 (150) | Zugravu - 2021 - Romênia                  | to analyze the effects of two types of vitamin B12 supplements, cyanocobalamin and methylcobalamin on the level of active serum vitamin (holotranscobalamin) in a group of Romanian individuals following a (vegan) plant-based diet         | Estudo transversal analítico             |
| E61 (90)  | Guez et al - - Itália                     | to identify in infants, vitamin B12 deficiency may be due to an inborn error of absorption and metabolism, or nutritional problems.                                                                                                          | Estudo de caso                           |
| E61 (90)  | Guez et al - 2012 - Itália                | to identify in infants, vitamin B12 deficiency may be due to an inborn error of absorption and metabolism, or nutritional problems.                                                                                                          | Estudo de caso                           |
| E62 (94)  | Pawlak - 2015 - Estados Unidos            | to describe the role of vitamin B12 deficiency in cardiovascular disease development among vegetarians                                                                                                                                       | Revisão sistemática e meta-análise       |
| E63 (96)  | Pawlak - 2017 - Estados Unidos            | to review the literature on issues of pregnancy in vegans                                                                                                                                                                                    | Revisão Narrativa                        |
| E64 (121) | Bachmeyer, C. - 2019 - França             | to associate Vegan Diet as Cause of Severe Megaloblastic Anemia and Psychosis                                                                                                                                                                | Estudo de caso                           |
| E65 (122) | Mądry, E. - Polónia - 2012                | to estimate the long-term effect of a vegan diet on serum B-12 concentrations in healthy omnivore adults, comparing the influence of natural products consumption and B-12 fortified food.                                                   | Estudo transversal analítico prospectivo |
| E66 (151) | Benham et al - 2022 - Austrália           | to assess the adequacy of vitamin B12 supplementation in Australian vegan study participants by outlining the range of supplementation practices, comparing intake to RDI, and providing commentary on appropriate supplementation regimens. | Estudo transversal analítico             |
| E67 (152) | Světníčka et al - 2022 - República Tcheca | to determine the prevalence of cobalamin deficiency and vitamin B12 supplementation habits among vegetarian and vegan children in the Czech Republic.                                                                                        | Estudo transversal analítico             |

Da análise tópica de todos os artigos selecionados, 3 grupos distintos de estudos, definidos a posteriori pelos investigadores.

O primeiro grupo consiste em estudos que focam em associar a deficiência de Vit B12 a alguma doença (n=14). Um segundo grupo formado por estudos que analisam o consumo alimentar de indivíduos vegetariano (veganos ou não) sem foco propriamente na Vit B12 (n=46). E ainda um terceiro grupo formado por estudos para a composição de guias alimentares e posições de instituições de nutrição (n=7).

### **III.1. Grupo 1 - Associação a deficiência vitamina B12 a alguma doença**

#### **Doenças em lactentes**

O déficit de cobalamina na criança está relacionado com anemia megaloblástica proveniente da mãe ou da dieta vegetariana ou vegan, sem a devida suplementação, da mesma (Subramani, P et al., 2015, Dubaj, C., et al., 2020). O baixo nível desta vitamina apenas é possível transmitir à criança quando a mãe a amamenta exclusivamente até aos 6 meses de idade. De facto, foram reportados, em dois estudos, níveis inadequados de cobalamina devido ao tipo de dieta da progenitora – vegan – em que num dos estudos se tratava de uma criança com 10 meses de idade e outro estudo de uma criança de 6 meses, ambas do sexo feminino. (Subramani, P et al., 2015, Dubaj, C., et al., 2020) As crianças tinham sintomas idênticos: não conseguiam estabilizar o pescoço ao estarem sentadas, agarrar objetos, havia uma regressão no neuro desenvolvimento e psicomotor. (Subramani, P et al., 2015, Dubaj, C., et al., 2020)

A deficiência de Vit B12 na primeira fase de vida é rara, mas tem cura (Subramani, P et al., 2015), o tratamento passa por um esquema de injeções de cobalamina, em que a primeira etapa consiste em injeções semanais durante 4 semanas, posteriormente uma vez por mês durante 3 meses e por fim uma vez por cada três meses durante 6 meses (Subramani, P et al., 2015).

Conclui-se que mães que amamentam e que sejam vegetarianas/vegans têm que ter especial atenção aos seus níveis de Vit B12 e tomar suplementação, caso necessitem, para evitar défices da mesma vitamina nos lactentes.

#### **Doenças na infância**

Cofnas, 2019 teve como objetivo saber consequências do vegetarianismo e do veganismo em crianças desde a concepção até ao fim do período de crescimento e estudar a interação de certos alimentos com o desenvolvimento físico e cognitivo. Num desenho de estudo com controlo, onde a população alvo eram crianças vegetarianas devido a pobreza, estudaram se o leite, a soja e os ovos seriam equivalente bons substitutos para a carne. Dividiram as crianças em quatro grupos: carne, leite, energia e controlo, nos primeiros três grupos foi oferecido um prato à base de produtos de origem vegetal com suplementação de 60g de carne, 200ml de leite ou um extra de 3g de óleo, respetivamente. Em contrapartida, as crianças que faziam parte do grupo de controlo não receberam refeições extras. (Cofnas N., 2019) Entre os grupos de estudo o que apresentou melhor resultados foi o grupo em que

houve refeição extra de carne tendo melhorado a atividade física durante a hora do recreio, um melhoramento nas atividades de liderança e no sentido de iniciativa. (Cofnas N., 2019)

Investigou-se também a relação ao acne, para o qual a dieta é o ponto crucial para o aparecimento do mesmo. O acne é induzido pela hiperinsulinemia e juntamente com a baixa resposta à insulina e com doses elevadas de proteína aumenta os sintomas de acne nos pacientes crianças e adolescentes. (Cofnas N., 2019)

Na sua globalidade, este estudo conclui que uma dieta sem alimentos de origem animal, e sem a suplementação e cuidados devidos, não é benéfica nem segura para a saúde das crianças, uma vez que está associada a diversos riscos para o crescimento das crianças, como por exemplo, risco de ter défice de Vit B12 o que pode levar a retardar o desenvolvimento físico e cognitivo. (Cofnas N., 2019)

## Osteoporose

A osteoporose é uma doença crónica que está associada a uma perda progressiva da densidade mineral óssea, havendo o risco de a probabilidade de ocorrer fratura ser mais elevada. (Tucker K. L., 2014) Para ajudar a combater ou a retardar o desenvolvimento desta doença o cálcio na alimentação diária é muito importante, podendo encontrar este mineral em maiores quantidades em alimentos como o leite e o queijo. Dietas vegetarianas são pobres neste mineral, e noutras vitaminas como a Vit B12, uma vez que é excluído da alimentação de quem pratica este tipo de dietas alimentos de origem animal. Contudo, estas dietas são ricas noutros nutrientes com carácter protetor permitindo que os vegetarianos tenham baixo risco de ocorrência de fratura óssea. (Tucker K. L., 2014)

A osteoporose aumenta com o ácido metilmalónico sérico, que é um bom indicador de valores inadequados de Vit B12, e por sua vez a Vit B12 é associada a uma baixa densidade mineral. (Tucker K. L., 2014)

Foram elaborados vários estudos sobre este nutriente essencial em associação com a baixa densidade mineral óssea e consequentemente com a osteoporose. Nos estudos em que a população alvo era quem praticava uma dieta vegetariana, descobriu-se que uma baixa concentração de Vit B12 estava associada a uma melhor remodelação óssea podendo levar ao aceleração da perda óssea, para além desta conclusão descobriu-se também que, devido a um estudo europeu, em que foi comparado os ovo-lacto-vegetarianos, os veganos e os omnívoros encontrou-se que a prevalência de défice de Vit B12 era de 77%, 92% e 11%, respetivamente. (Tucker K. L., 2014)

Dieta vegetariana ou vegan apresenta benefícios para a saúde como também apresenta riscos para a mesma, podendo colocar os indivíduos praticantes desse tipo de dieta em desnutrição, isto é, com défice de certos nutrientes como é o caso da Vit B12, e poden-

do levar a doenças neurais ou a doenças de teor físico como é o caso da osteoporose e de o risco de ocorrer fratura ser mais elevado. (Tucker K. L., 2014) Contudo, se este tipo de dieta for acompanhado e o indivíduo for devidamente suplementado, o risco para a saúde fica menor, podendo levar uma vida saudável.

### Doenças cardiovasculares

O grande motivo para que as dietas vegans sejam escolhidas por parte da população é pelo facto de estes acreditarem que é melhor para a saúde, uma vez que este tipo de dietas tem sido reconhecidas como potenciais protetoras cardíacas. De facto, existe literatura que comprove que existe uma prevalência menor de diabetes *mellitus*, hipertensão, hipercolesterolemia e de mortalidade devido a ataque cardíaco por parte dos vegetarianos. (Woo, K. et al., 2014) Por norma, acredita-se que as dietas vegetarianas são protetoras de patologias cardiovasculares, contudo inúmeros estudos comprovam o oposto. (Kwok, T. et al., 2012) A população praticante de uma dieta vegetariana tem alta prevalência de défice de cobalamina, consumo excessivo de sal e aumento da concentração sérica de triglicédeos, podendo levar ao aparecimento de certas patologias como a arteriosclerose. (Kwok, T. et al., 2012)

De forma a avaliar o impacto da suplementação de Vit B12 foram estudadas 50 comunidades vegetarianas, praticantes desta dieta com uma média de 14 anos, não fumadores, não ter o conhecimento de doenças renais, vasculares ou hepáticas e não podiam estar a tomar medicação ou suplementação. (Kwok, T. et al., 2012) Foi aplicado um questionário de frequência alimentar de forma a estimar a ingestão alimentar durante o período de uma semana. (Kwok, T. et al., 2012) Após a aplicação desse questionário os indivíduos foram selecionados aleatoriamente e receberam 500mg de Vit B12 via oral por dia durante 12 semanas. (Kwok, T. et al., 2012)

É possível demonstrar que a suplementação da Vit B12 em vegetarianos, com défice desta vitamina, aumenta a função endotelial arterial quando comparado com o grupo placebo. As dietas vegetarianas são, comumente, associadas a benefícios para a saúde cardiovascular, quem as pratica tende a ter valores séricos de colesterol reduzidos e alguns estudos já demonstraram que dietas vegetarianas podem diminuir a pressão sanguínea. (Kwok, T. et al., 2012) Contudo, estudos coorte provaram que dietas vegetarianas não reduzem a mortalidade por doenças cardiovasculares, especialmente no que toca a vegetarianos mais restritos. (Kwok, T. et al., 2012) É importante salientar que foi verificado que o défice de cobalamina é prevalente em dois grupos de população: idosos e vegetarianos e é, na maioria dos casos, assintomática. Todavia é possível prevenir um grau mais avançado desta doença através da suplementação da Vit B12 e do consumo adequado de produtos lácteos, ovos e cereais fortificados. (Kwok, T. et al., 2012)

É, pelo exposto, possível afirmar que dietas vegetarianas são protetoras para a saúde cardiovascular e que as dietas vegans são protetoras, quando comparadas com dietas ovo-lacto-vegetarianas, para o índice de massa corporal (IMC) e prevalente de diabetes *mellitus*, hipertensão e hiperlipemia. (Woo, K. et al., 2014). Acredita-se que a suplementação de Vit B12 em vegetarianos comprometidos desta vitamina, mas assintomáticos, pode levar a um melhoramento significativo na função endotelial arterial e na espessura íntima carótida com possível potencial para melhorar a saúde cardiovascular. (Kwok, T. et al., 2012). De forma a concluir, o consumo de produtos lácteos e ovos conjugado com um consumo de frutas, vegetais, cereais e o consumo de vitamina C pode aliviar os efeitos adversos metabólicos e vasculares resultando num benefício para a saúde cardíaca. (Woo, K. et al., 2014)

#### Delírio (Caso clínico)

A deficiência em cobalamina afeta cerca de 20% da população idosa e é considerada como um problema de saúde pública, sendo que os seus sintomas podem se manifestar a nível hematológico, gastrointestinal ou neuropsiquiátrico, neste caso sintomas como a depressão, demência e delírio. (Mavrommati, K et al., 2013)

A deficiência de cobalamina acontece devido à mal absorção da mesma e devido à anemia perniciosa, fazendo com que a alimentação tenha um papel fundamental na prevenção do problema, logo é necessário ter em atenção os vegetarianos, uma vez que são um grupo de risco para contrair este tipo de condição. (Mavrommati, K et al., 2013) Os problemas neuropsiquiátricos derivam do envolvimento da Vit B12 com o folato e homocisteína. (Mavrommati, K et al., 2013) Neste artigo foi estudo um caso de uma paciente que contraiu uma patologia do foro psicológico devido à deficiência de cobalamina. (Mavrommati, K et al., 2013)

O caso clínico refere-se a um indivíduo do sexo feminino com 62 anos de idade e é de origem argentina, foi admitida nas urgências de um hospital devido ao facto de ter sido encontrada perdida na rua e com indícios de confusão. A paciente queixava-se que sofria de insónias, fadiga e falta de concentração. Após alguns exames chegou-se à conclusão que apresentava um atraso a nível psicomotor, depressão e ansiedade. (Mavrommati, K et al., 2013)

A paciente tinha um historial de deficiência de Vit B12, mas sem qualquer relato de sintomas neuropsiquiátricos devido à deficiência. A causa da mesma é graças à dieta vegetariana que a paciente seguia o que levou a casos de delírio. (Mavrommati, K et al., 2013) De forma a curar e a tratar a senhora foi aplicada injeções semanais de 1000 µg de cianocobalamina. Isto fez com que os níveis de vitamina B12, após uma semana, tivessem normali-

zado e que ao fim de 2 semanas, e após exame psiquiátrico, a deficiência cognitiva diminuiu e uma parte da remissão dos sintomas de depressão. (Mavrommati, K et al., 2013) Quatro semanas depois do sucedido, os exames demonstraram que a paciente estava em total remissão dos sintomas da depressão e mentalmente estável. (Mavrommati, K et al., 2013).

### **III.2. Grupo 2 - Estudos de análise de consumo alimentar de indivíduos vegetarianos (veganos ou não) sem foco propriamente na vitamina B12.**

A deficiência de Vit B12 em vegetarianos tem sido evidenciada e há consenso sobre a necessidade de suplementação dessa vitamina (Garcia-Maldonado et al., 2019). Indicadores de deficiência de B12 (ácido metilmalônico plasmático, homocisteína e holotranscobalamina II) mostram que os veganos têm níveis mais baixos de B12, mas relativamente poucos relatam sintomas clínicos (Radnitz et al., 2015). Em comparação com os não vegetarianos, os vegetarianos têm menor mortalidade por doença isquêmica do coração e menor índice de massa corporal (IMC), colesterol sérico, glicose sérica e pressão arterial (Rizzo et al., 2016). Apesar da ingestão a longo prazo de uma dieta vegana estar associada a estes benefícios, as concentrações de nutrientes essenciais em comparação com os valores de referência (Elorinne et al., 2016). Estudos utilizando alimentos à base de plantas para aumentar a ingestão de cobalamina são promissores, mas são necessários mais dados (Rizzo et al., 2016). Indivíduos que seguem esta dieta e não tomam suplementos de Vit B12 nem comem alimentos enriquecidos com esta vitamina, têm maior prevalência de deficiência em comparação com aqueles que aderem a outros tipos de dietas vegetarianas [(Pawlak et al., 2014); (Gallego-Narbón et al., 2019)].

O *status* de Vit B12 de pessoas predominantemente com sobrepeso ou obesidade é baixo, especialmente quando eles são vegetarianos, como já foi visto em outros países (Gammon et al., 2012), visto que uma dieta vegetariana bem planejada é saudável, nutricionalmente adequada e ajuda a prevenir e tratar certas doenças crônicas (Craig, 2010). Uma vez que dieta vegana fornece recomendações nutricionais adequadas para todos os nutrientes, exceto as Vit B12, D e cálcio. Nestes casos, o uso de suplementos ou alimentos enriquecidos torna-se fundamental para garantir um aporte nutricional adequado [(Siqueira et al., 2016); (Mądry, 2012)]. Os suplementos dietéticos contendo Vit B12 contribuem significativamente para os níveis plasmáticos de Vit B12, especialmente em veganos e ovo-lacto-vegetarianos, seguidos por substitutos do leite enriquecidos com vitaminas em usuários não suplementados. Entre os usuários não suplementados, o substituto do leite tem um efeito significativo nas concentrações plasmáticas de B12 (Damayanti et al., 2018). Isso seria de particular importância para mulheres em idade reprodutiva, para prevenir os riscos associados à deficiência materno-fetal de Vit B12 (Naik et al., 2018).

Os serviços de saúde pública e os profissionais médicos onde as dietas veganas estão se tornando mais comuns devem considerar as necessidades dos veganos, especialmente com relação à monitorização do *status* de cobalamina para prevenir a deficiência de cobalamina (Selinger et al., 2019). Em Schüpbach et al. (2017) observou-se que, apesar da baixa ingestão de Vit B12 na população vegana da Suíça, a deficiência é baixa graças ao

uso generalizado de suplementos alimentares. Da mesma forma Chandra-Hioe et al. (2019) realizou um estudo em australianos que buscam a compreensão do consumo de alimentos que fornecem Vit B12 adequada para indivíduos em uma dieta onívora, como carne e laticínios. No entanto, parece haver um desconhecimento sobre o consumo de alimentos como bebidas e alimentos enriquecidos com B12 por vegetarianos e veganos. Os dados disponíveis do Australian Health Survey sobre o consumo de alimentos fortificados (como leite de soja) são limitados ao consumo por diferentes faixas etárias da população e fornecem a única distinção entre os sexos. Esta informação pode ser usada no planejamento de dietas nutricionalmente adequadas entre vegetarianos e não vegetarianos e na elaboração de futuros ensaios clínicos para examinar quais fontes dietéticas de B12 têm o potencial de prevenir a deficiência de B12 entre não usuários de suplementos de B12 (Damayanti et al., 2018).

Com relação a um público mais específico referente as puérperas, lactentes e crianças na primeira infância, notou-se que a deficiência de Vit B12 é uma causa evitável de doenças maternas e infantis. Segundo Cruchet et al. (2016) que buscou elucidar quais são os mitos e os fatos das dietas vegetarianas e sem glúten em relação a alimentação infantil, o vegetarianismo não representa nenhuma ameaça nutricional, pois inclui ovo e leite. Com suplementação adequada de Vit B12, bem como sob supervisão profissional, as crianças receberão todos os nutrientes necessários. Por outro lado, as dietas veganas não são recomendadas em nenhuma idade, sendo a dieta vegetariana uma alternativa viável se implementada com supervisão de um especialista, principalmente em períodos vulneráveis da vida. Bandyopadhyay et al., (2021) refere que o NSC (National Safety Council) do Reino Unido, deveria considerar a inclusão da deficiência de Vit B12 na triagem pré-natal e neonatal em grupos de alto risco (Bandyopadhyay et al., 2021).

Já Mearns et al. (2017) desenvolveu um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo (B12FFQ) que se demonstrou como uma ferramenta não invasiva e de fácil administração com uma capacidade preditiva moderada para rastrear a ingestão inadequada de B12 na dieta em mulheres do sul da Ásia. Por identificar mulheres em idade fértil em risco baixo de deficiência de Vit B12 devido à ingestão inadequada na dieta, os rastreios oferecem a oportunidade de oferecer aconselhamento dietético para prevenir deficiência de Vit B12, ou quando apropriado, para intervir com baixa dose de suplementos orais de B12 para tratar a depleção ou deficiência precoce de B12. Este é um passo importante de saúde pública para reduzir os riscos para a saúde materna e infantil associados à deficiência materna de B12 durante a gravidez e amamentação, particularmente entre as populações do sul da Ásia.

Chouraqui et al. (2021) buscou possíveis associações entre regras alimentares religiosas, incluindo dietas vegetarianas restritas e possíveis consequências nutricionais. E chegou a conclusão de que quando implementados de acordo com as regras, a maioria dos

preceitos alimentares religiosos não são prejudiciais à saúde, como sugere o fato de terem sido mais ou menos seguidos por milênios. No entanto, algumas práticas podem levar a inadequações nutricionais, como deficiências de Vit B12. Pacientes com baixo nível socioeconômico, crianças e mulheres em idade reprodutiva correm um risco particular de deficiências.

Outro ponto importante observado foram as diferentes formas de apresentação existentes da Vit B12 no mercado de suplementos alimentares. As formas mais comuns são a cianocobalamina (CNCbl) e a metilcobalamina (MetCbl). A MetCbl é recomendado pelos fabricantes com base no fato de ser uma forma pronta para uso da vitamina, enquanto o cyanCbl deve ser ativado antes do uso metabólico. Os veganos que tentaram suplementar com produtos alternativos (algas, kombucha, outros produtos fermentados), tiveram os níveis mais baixos de holotranscobalamina, sempre abaixo do recomendado. Dessa forma recomenda-se que indivíduos veganos devem ser instruídos sobre a suplementação de B12, sobre as formas farmacêuticas existentes no mercado e suas atuações e sobre a escolha do plano ideal para evitar o aparecimento de deficiência de B12 (Zugravu, 2021).

Por fim, Constantino et al. (2020) investigou guias alimentares de diferentes países com o intuito de constituir um padrão de opinião para compor um guia espanhol para a população vegetariana. Este chegou à conclusão de que existem diferenças na posição e composição do agrupamento de alimentos em vegetarianos. A principal recomendação para consumir grãos, vegetais, frutas, leguminosas, produtos de soja e nozes diariamente foi consistente em todas as ilustrações incluídas. Mesmo após a revisão de 11 guias chegou-se à conclusão de que não existe um consenso quanto as necessidades sobre quantidades e porções e suplementação de Vit B12. Da mesma forma, Karlsen et al. (2019) analisou guias populares de nutrição e culinárias tais como *Nutrition Data System for Research* (NDSR) e o programa MyPlate do departamento de agricultura dos Estados Unidos a fim de produzir um guia nutricional teórico para a população vegana com alimentos vegetais integrais. Após a investigação percebeu-se que ambos falharam em atender as *Dietary reference intakes* (RDA) para suporte de Vit B12 sem suplementação.

### **III.3. Grupo 3 - Estudos para composição de guias alimentares e posições de instituições de nutrição:**

O terceiro grupo é o de publicações de instituições de nutrição incluiria estudos complementares a guias alimentares e posições consolidadas sobre a necessidade de suplementação de vitamina B12 em indivíduos vegetarianos ou veganos (6, 17, 37, 49, 50, 59, 80) onde os estudos poderiam abordar a deficiência de vitamina B12 em vegetarianos e veganos, as causas e os efeitos, as variáveis que afetam a absorção de vitamina B12 e as formas de suplementação desta vitamina. Além disso, esses estudos também poderiam discutir as evidências disponíveis sobre o uso de suplementos de vitamina B12 em vegetarianos e veganos e formular alternativas para ajudar os profissionais da área da nutrição a fornecer informações mais precisas e abrangentes sobre as necessidades nutricionais de vegetarianos e veganos.

A European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition - EPIC - Oxford (Sobiecki, Appleby, Bradbury & Key, 2016) verificou a diferença entre onívoros, pescetarianos, ovo-lacto vegetarianos e veganos restritos, onde foi observado que o último grupo apresenta a menor taxa de vitamina B12, dos quais apenas 20,8% fazem uso de suplementos de vitamina B12 sendo single (suplementos exclusivos com a vitamina) ou multivitamínicos os quais não contêm quantidade suficiente para suplementação adequada da vitamina.

O estudo Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) Project de Allen et al (2018) investigou o estado da arte da Vit B12. Este afirma que podem se obter quantidade suficiente da vitamina através de alimentos fortificados tais como cereais matinais, para tanto a Vegan Society in UK recomenda o consumo de variados alimentos fortificados em diferentes refeições do dia, não devem ser considerados os fermentos nutricionais mesmo fortificados por estes não apresentarem quantidades suficientes de forma a contribuir com a suplementação (Melina et al, 2016). Além disto, lactentes de mães veganas tem maior risco de desenvolver deficiência da vitamina e que apenas 50% destas fazem suplementação. Com estes dados o Institute of Medicine (OIM) dos Estados Unidos concluiu que os bebês de mães veganas devem ser complementados com a ingestão adequada (IA) de B12 começando no nascimento porque as suas reservas serão baixas, assim como as concentrações de leite materno da vitamina. Neste sentido outro estudo por Rudloff et al (2019) realizado especificamente em crianças e adolescentes veganos indica que este tipo de dieta quando prolongada pode levar a deficiência da vitamina.

Deve ser observado ainda o tipo de vitamina adicionada aos produtos fortificados, visto que a forma mais recomendada é a cianocobalamina que é mais estável neste tipo de alimentos (Melina et al, 2016).

Agnoli et al, 2017, Redecilla Ferreiro, Moráis López & Moreno Villares, 2020 concluem que a vitamina B12 é necessária para o funcionamento normal do cérebro e do sistema nervoso, bem como para a formação de células sanguíneas e a ingestão inadequada desses nutrientes entre os veganos pode levar a problemas de saúde, como anemia, fadiga, depressão e comprometimento da função cognitiva. Além disso, é importante monitorizar regularmente as quantidades séricas de vitamina B12 na população vegana e os profissionais responsáveis devem recomendar sempre a suplementação quando as quantidades de vitamina não forem atingidas apenas com alimentos fortificados.

## IV. Discussão

Os dados apresentados permitem concluir que não existem estudos prospectivos de longo prazo avaliando o efeito de uma dieta vegana no status de vitamina B12.

Com o objetivo de identificar os tipos de evidências disponíveis sobre a relação entre o aumento de indivíduos veganos e a deficiência de vitamina B12 nos diferentes públicos-alvo, com foco na vitamina B12 e os consequentes efeitos da deficiência desse nutriente, encontramos 67 estudos incluindo Revisões narrativas: 24 (35,8%); Estudos analíticos transversais: 22 (32,8%); Posições institucionais sobre alimentação vegetariana: 4 (5,9%); Revisões sistemáticas: 3 (4,4%); Revisão sistemática e meta-análise: 2 (2,9%); Ensaios clínicos randomizados: 2 (2,9%); Estudos de coorte: 2 (2,9%); Estudos de caso: 5 (7,4%); Diretrizes práticas: 1 (1,4%); Ensaio randomizado: 1 (1,4%); Ensaio clínico randomizado: 1 (1,4%) que avaliou intervenções através de suplementação alimentar, onde o resultado é favorável em todos os casos, predominantemente porque a Vit B12 é encontrada principalmente em alimentos de origem animal, sua deficiência é comum entre os veganos que não consomem alimentos de origem animal ou que consomem quantidades insuficientes de alimentos enriquecidos com Vit B12.

Para a população em geral, a Vit B12 é bem reconhecida como um nutriente essencial que desempenha um papel crucial na formação do DNA, no bom funcionamento do sistema nervoso e na produção de glóbulos vermelhos. Uma relação de causa e efeito foi estabelecida pela EFSA (EFSA, 2010) entre a ingestão dietética de Vit B12 e a contribuição para funções neurológicas e psicológicas normais; contribuição para o metabolismo normal da homocisteína; redução do cansaço e da fadiga. Também é reconhecido o efeito alegado “suporta o metabolismo do ácido fólico, em sucessão: síntese de ADN” para a população em geral, relacionado à divisão celular. A lista consolidada de alegações de saúde nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1924/2006 apresentada pelos Estados-Membros contém outras alegações de entrada adicionais com as correspondentes condições de utilização, conforme se segue (Regulamento (Eu) n.º 432/2012 da Comissão, de 16 de maio de 2012):

A vitamina B12 contribui para o normal metabolismo produtor de energia;

A vitamina B12 contribui para o funcionamento normal do sistema nervoso;

A vitamina B12 contribui para o metabolismo normal da homocisteína;

A vitamina B12 contribui para o funcionamento psicológico normal;

A vitamina B12 contribui para a formação normal de glóbulos vermelhos;

A vitamina B12 contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário;

A vitamina B12 contribui para a redução do cansaço e da fadiga;

A vitamina B12 tem um papel no processo de divisão celular.

As autoridades dos EUA, U. S. Food and Drug Administration (2016) e da União Europeia, a EFSA (2015) recomendam os seguintes valores de ingestão para adultos saudáveis: a Food and Drug Administration (FDA) recomenda uma ingestão diária de 2,4 microgramas de vitamina B12 para adultos saudáveis. A EFSA recomenda uma ingestão diária de 4 microgramas de vitamina B12 para adultos. Para crianças, a FDA recomenda uma ingestão diária de 0,9 microgramas de vitamina B12 para crianças de 1 a 3 anos, 1,2 microgramas para crianças de 4 a 8 anos e 1,8 microgramas para crianças de 9 a 13 anos. A EFSA recomenda uma ingestão diária de 0,5 a 1,5 microgramas de Vit B12 para crianças de 1 a 3 anos, 1,0 a 2,0 microgramas para crianças de 4 a 8 anos e 2,0 a 4,0 microgramas para crianças de 9 a 13 anos. Para gravidez e lactação, a FDA recomenda uma ingestão diária de 2,6 microgramas de Vit B12 para mulheres grávidas e 2,8 microgramas para mulheres lactantes. A EFSA recomenda uma ingestão diária de 4,5 microgramas de vitamina B12 para mulheres grávidas e lactantes.

É importante considerar que as recomendações de ingestão diária podem variar de acordo com a idade, sexo biológico, estado fisiológico e outras condições de saúde individuais. É sempre recomendável consultar um profissional de saúde antes de iniciar qualquer suplementação de Vit B12 ou fazer alterações na dieta.

Conceitos/definições chave estão bem esclarecidos na literatura: em humanos, duas reações são conhecidas por requerer Vit B12 como coenzima. Um deles é o rearranjo da metilmalonil-coenzima A (CoA) para succinil-CoA no metabolismo do propionato pela metilmalonil CoA mutase nas mitocôndrias. A outra é a transmetilação citosólica da homocisteína pelo 5-metil-tetrahydrofolato (5-metil-THF) em metionina pela metionina sintase (Ludwig e Matthews, 1997; Matthews et al., 1998). Vit B12 e folato interagem na última reação. Sem suprimentos adequados de ambas as vitaminas, a síntese de metionina e seu derivado S-adenosil-metionina (SAM) é interrompida, com efeitos profundos na função celular normal. A metionina é um aminoácido essencial, cuja disponibilidade para suas diversas funções metabólicas depende criticamente da reciclagem pela via de remetilação. SAM é o doador universal de metilo em mais de 100 reações de transmetilação envolvendo aminoácidos, nucleotídeos, neurotransmissores e metabolismo de fosfolípidios, bem como reações de desintoxicação. O tetrahydrofolato (THF), a forma totalmente reduzida do folato, é outro produto da reação da metionina-sintase (Scott, 1999). Um resumo de estudos de caso em bebês de

mães com anemia perniciosa não detetada ou aderindo ao veganismo estrito indica que os sintomas clínicos de deficiência aparecem em bebês por volta dos quatro a sete meses de idade (Dror e Allen, 2008).

Ao examinar como a pesquisa tem sido conduzida neste tópico, lembramos as recomendações da EFSA (EFSA, 2015) para que os pesquisadores prossigam estudos sobre biomarcadores de Vit B12 em função da ingestão habitual em bebês, crianças e adultos, inclusive durante a gravidez e lactação, comparando veganos com outras populações.

Além disso, ainda é escassa a investigação publicada com aprofundamento das relações entre a ingestão de Vit B12, biomarcadores e resultados de saúde para populações veganas. É desejável e necessária a recolha de maneira sistemática por meio de programas nacionais de mais dados sobre a biodisponibilidade de Vit B12 de vários alimentos e a sua relação com padrões de ingestão alimentar, a idade e estados fisiológicos (por exemplo, gravidez, lactação), principalmente para veganos, mas também para os vegetarianos em geral.

Finalmente, recordando que o objetivo geral desta revisão foi a busca de características ou fatores chave relacionados com estudos existentes que avaliaram intervenções por meio de suplementação alimentar, onde o resultado aparece como favorável ou não, nos diferentes públicos-alvo, com foco na Vit B12 e seus efeitos consequentes da deficiência desse nutriente. A este respeito, identificamos lacunas de conhecimento consideráveis.

## V. Conclusão

Em conclusão, esta *scoping review* fornece informações sobre a relação entre veganismo e deficiência de Vit B12. A revisão teve como objetivo identificar os estudos existentes que avaliaram as intervenções por meio da suplementação alimentar, onde o resultado seja favorável ou não, nos diferentes públicos-alvo, com foco na Vit B12 e os consequentes efeitos da deficiência desse nutriente. A revisão identificou 67 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Esses estudos incluíram revisões narrativas, estudos analíticos transversais, posições institucionais sobre alimentação vegetariana, revisões sistemáticas e meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de caso, diretrizes práticas e posições institucionais sobre alimentação vegetariana.

Os resultados da pesquisa sugerem que a deficiência de Vit B12 é um problema comum entre os veganos devido à ingestão limitada de alimentos de origem animal. Da mesma forma foi demonstrado que existem fontes veganas de Vit B12 disponíveis no mercado, incluindo cereais fortificados, bebidas vegetais e levedura nutricional. Os estudos demonstraram que a suplementação de VitB12 é uma forma eficaz de prevenir e tratar a deficiência de Vit B12 em vegetarianos. A revisão concluiu que veganos suplementados com 25 a 100 microgramas de vitamina B12 diariamente demonstrou ser suficiente para manter níveis adequados desse nutriente.

A deficiência de Vit B12 pode levar ao atraso no desenvolvimento em diversos estágios da vida, por isso é importante que os profissionais de saúde eduquem os pacientes veganos sobre a importância de monitorizar seus níveis de Vit B12 e suplementar conforme necessário. Este estudo também identificou várias lacunas na literatura atual sobre intervenções para prevenir ou tratar a deficiência de Vit B12 em veganos. Por exemplo, faltam estudos aleatorizados controlados avaliando os efeitos de diferentes doses ou formas de Vit B12 em vegetarianos. Além disso, a pesquisa sobre os efeitos a longo prazo do vegetarianismo no status da Vit B12 e na saúde geral é limitada. Pesquisas futuras devem ser concentradas em abordar esses hiatos de conhecimento para fornecer orientações clínicas ou políticas públicas mais específicas sobre a prevenção da deficiência de vitamina B12 na população vegana. Isso pode incluir a realização de ensaios controlados aleatorizados comparando diferentes doses ou formas de Vit B12 e estudos longitudinais avaliando os efeitos a longo prazo do vegetarianismo no status da Vit B12 e na saúde geral.

De forma geral, esta revisão destaca a importância do tratamento da deficiência de Vit B12 na população vegana e seu acompanhamento. Os profissionais de saúde devem estar cientes da prevalência desse problema e educar os pacientes veganos sobre a importân-

cia de monitorizar os níveis de Vit B12 e suplementar conforme necessário. Os riscos potenciais associados à suplementação excessiva de vitamina B12, como interações medicamentosas e com outros alimentos, também devem ser considerados. Neste âmbito destacamos também a necessidade de mais educação e consciencialização pública sobre a importância da Vit B12 nas dietas veganas. Isso pode incluir campanhas de saúde pública, materiais educativos e programas de divulgação para promover uma dieta vegana saudável que atenda a todos os requisitos nutricionais.

## VI. Bibliografia:

- Woo, K., Kwok, T., & Celermajer, D. (2014). Vegan diet, subnormal vitamin b-12 status and cardiovascular health. *Nutrients*, 6(8), 3259–3273. <https://doi.org/10.3390/nu6083259>
- Rathod, R., Khaire, A., Kemse, N., Kale, A., & Joshi, S. (2014). Maternal omega-3 fatty acid supplementation on vitamin B12 rich diet improves brain omega-3 fatty acids, neurotrophins and cognition in the Wistar rat offspring. *Brain and Development*, 36(10), 853–863. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.12.007>
- Obersby, D., Chappell, D. C., Dunnett, A., & Tsiami, A. A. (2013). Plasma total homocysteine status of vegetarians compared with omnivores: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 109(5), 785–794. <https://doi.org/10.1017/S000711451200520X>
- Gu, Q., Zhang, C., Song, D., Li, P., & Zhu, X. (2015). Enhancing vitamin B12 content in soy-yogurt by *Lactobacillus reuteri*. *International Journal of Food Microbiology*, 206, 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033>
- Jakub G. Sobiecki, Paul N. Appleby, Kathryn E. Bradbury, & Timothy J. Key (2016). High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. *Nutrition Research*, 36, 464–477.
- Sobiecki, J. G., Appleby, P. N., Bradbury, K. E., & Key, T. J. (2016). High compliance with dietary recommendations in a cohort of meat eaters, fish eaters, vegetarians, and vegans: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Oxford study. *Nutrition research* (New York, N.Y.), 36(5), 464–477. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.016>
- Schwarz, J., Dschietzig, T., Schwarz, J., Dura, A., Nelle, E., Watanabe, F., Wintgens, K. F., Reich, M., & Armbruster, F. P. (2014). The influence of a whole food vegan diet with Nori algae and wild mushrooms on selected blood parameters. *Clinical laboratory*, 60(12), 2039–2050. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2014.140527>
- Visentin, C. E., Masih, S. P., Plumptre, L., Schroder, T. H., Sohn, K. J., Ly, A., Lausman, A. Y., Berger, H., Croxford, R., Lamers, Y., Kim, Y. I., & O'Connor, D. L. (2016). Low Serum Vitamin B-12 Concentrations Are Prevalent in a Cohort of Pregnant Canadian Women. *The Journal of nutrition*, 146(5), 1035–1042. <https://doi.org/10.3945/jn.115.226845>
- Levin, S. M., Ferdowsian, H. R., Hoover, V. J., Green, A. A., & Barnard, N. D. (2010). A work-site programme significantly alters nutrient intakes. *Public health nutrition*, 13(10), 1629–1635. <https://doi.org/10.1017/S136898000999303X>
- Elorinne, A. L., Alfthan, G., Erlund, I., Kivimäki, H., Paju, A., Salminen, I., Turpeinen, U., Voutilainen, S., & Laakso, J. (2016). Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians. *PloS one*, 11(2), e0148235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148235>
- Pawlak, R., Lester, S. E., & Babatunde, T. (2014). The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*, 68(5), 541–548. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.46>
- Rizzo, G., Laganà, A. S., Rapisarda, A. M., La Ferrera, G. M., Buscema, M., Rossetti, P., Nigro, A., Muscia, V., Valenti, G., Sapia, F., Sarpietro, G., Zigarelli, M., & Vitale, S. G. (2016).

Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*, 8(12), 767. <https://doi.org/10.3390/nu8120767>

Simpson, J. L., Bailey, L. B., Pietrzik, K., Shane, B., & Holzgreve, W. (2010). Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I--Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 23(12), 1323–1343. <https://doi.org/10.3109/14767051003678234>

Gallego-Narbón, A., Zapatera, B., Álvarez, I., & Vaquero, M. P. (2018). Methylmalonic Acid Levels and their Relation with Cobalamin Supplementation in Spanish Vegetarians. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 73(3), 166–171. <https://doi.org/10.1007/s11130-018-0677-y>

Avnon, T., Anbar, R., Lavie, I., Ben-Mayor Bashi, T., Paz Dubinsky, E., Shaham, S., & Yogev, Y. (2020). Does vegan diet influence umbilical cord vitamin B12, folate, and ferritin levels?. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301(6), 1417–1422. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05561-y>

Pawlak, R., Vos, P., Shahab-Ferdows, S., Hampel, D., Allen, L. H., & Perrin, M. T. (2018). Vitamin B-12 content in breast milk of vegan, vegetarian, and nonvegetarian lactating women in the United States. *The American journal of clinical nutrition*, 108(3), 525–531. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy104>

Lemale, J., Mas, E., Jung, C., Bellaiche, M., Tounian, P., & French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP) (2019). Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP). *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 26(7), 442–450. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.09.001>

Lima, S., Webb, C. L., Deery, E., Robinson, C., & Zedler, J. (2018). Human Intrinsic Factor Expression for Bioavailable Vitamin B12 Enrichment in Microalgae. *Biology*, 7(1), 19. <https://doi.org/10.3390/biology7010019>

Gallego-Narbón, A., Zapatera, B., Barrios, L., & Vaquero, M. P. (2019). Vitamin B12 and folate status in Spanish lacto-ovo vegetarians and vegans. *Journal of nutritional science*, 8, e7. <https://doi.org/10.1017/jns.2019.2>

Damayanti, D., Jaceldo-Siegl, K., Beeson, W. L., Fraser, G., Oda, K., & Haddad, E. H. (2018). Foods and Supplements Associated with Vitamin B12 Biomarkers among Vegetarian and Non-Vegetarian Participants of the Adventist Health Study-2 (AHS-2) Calibration Study. *Nutrients*, 10(6), 722. <https://doi.org/10.3390/nu10060722>

Rogerson, D. (2017). Vegan diets: Practical advice for athletes and exercisers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0192-9>

O'Leary, F., & Samman, S. (2010). Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2(3), 299–316. <https://doi.org/10.3390/nu2030299>

Dell'edera, D., Tinelli, A., Milazzo, G. N., Malvasi, A., Domenico, C., Pacella, E., Pierluigi, C., Giuseppe, T., Marcello, G., Francesco, L., & Epifania, A. A. (2013). Effect of multivitamins on plasma homocysteine in patients with the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T homozygous state. *Molecular medicine reports*, 8(2), 609–612. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1563>

- Craig W. J. (2010). Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutrition in clinical practice* : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 25(6), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0884533610385707>
- Allen, L. H., Rosenberg, I. H., Oakley, G. P., & Omenn, G. S. (2010). Considering the case for vitamin B12 fortification of flour. *Food and nutrition bulletin*, 31(1 Suppl), S36–S46. <https://doi.org/10.1177/15648265100311S104>
- Ströhle, A., & Hahn, A. (2016). Health outcomes of vegetarian nutrition – An update. *Therapeutische Umschau*, 73(11), 659–672.
- Krajcovicová-Kudláčková, M., Valachovicová, M., & Blazíček, P. (2013). Seasonal folate serum concentrations at different nutrition. *Central European journal of public health*, 21(1), 36–38. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3785>
- Koivisto, H., Grimm, M. O., Rothhaar, T. L., Berkecz, R., Lütjohann D, D., Giniatullina, R., Takalo, M., Miettinen, P. O., Lahtinen, H. M., Giniatullin, R., Penke, B., Janáky, T., Broersen, L. M., Hartmann, T., & Tanila, H. (2014). Special lipid-based diets alleviate cognitive deficits in the APPswe/PS1dE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease independent of brain amyloid deposition. *The Journal of nutritional biochemistry*, 25(2), 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.015>
- Van Winckel, M., Vande Velde, S., De Bruyne, R., & Van Biervliet, S. (2011). Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. *European journal of pediatrics*, 170(12), 1489–1494. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1547-x>
- Crăciun, E. C., Colosi, H. A., & Țărmure, V. (2014). Screening al statusului vitaminei B12 într-un eșantion al populației urbane din România: Un studiu pilot. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 22(2).
- Prell, C., & Koletzko, B. (2014). Restriktive Diäten: Gefahr einer Fehlernährung und Möglichkeiten der Prävention. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 162(6), 503–510. <https://doi.org/10.1007/s00112-013-3070-9>
- Mangels, A. R. (2014). Bone nutrients for vegetarians. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(suppl\_1), 469S-475S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071423>
- Tucker K. L. (2014). Vegetarian diets and bone status. *The American journal of clinical nutrition*, 100 Suppl 1, 329S–35S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071621>
- Humphries, D. L., Behrman, J. R., Crookston, B. T., Dearden, K. A., Schott, W., Penny, M. E., & Young Lives Determinants and Consequences of Child Growth Project Team (2014). Households across all income quintiles, especially the poorest, increased animal source food expenditures substantially during recent Peruvian economic growth. *PloS one*, 9(11), e110961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110961>
- Bunner, A. E., Wells, C. L., Gonzales, J., Agarwal, U., Bayat, E., & Barnard, N. D. (2015). A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutrition & diabetes*, 5(5), e158. <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.8>
- Radnitz, C., Beezhold, B., & DiMatteo, J. (2015). Investigation of lifestyle choices of individuals following a vegan diet for health and ethical reasons. *Appetite*, 90, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.02.026>

- Melina, V., Craig, W., & Levin, S. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(12), 1970–1980. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.025>
- Ströhle, A., Löser, C., Behrendt, I., Leitzmann, C., & Hahn, A. (2018). Alternative ernährungsformen: Allgemeine aspekte und vegetarische kostformen. *Die Rehabilitation*, 57(01), 55–70. <https://doi.org/10.1055/s-0043-124048>
- 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 & metabolism*, 68 Suppl 1, 43–50. <https://doi.org/10.1159/000445393>
- Leischker, A. H., & Kolb, G. F. (2015). Vitamin-b12-mangel im alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 48(1), 73–90. <https://doi.org/10.1007/s00391-014-0837-0>
- Kersting, M., Alexy, U., & Schürmann, S. (2016). Critical Dietary Habits in Early Childhood: Principles and Practice. *World review of nutrition and dietetics*, 115, 24–35. <https://doi.org/10.1159/000441885>
- Owczarek, D., Rodacki, T., Domagała-Rodacka, R., Cibor, D., & Mach, T. (2016). Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 895–905. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.895>
- Rathod, R. S., Khaire, A. A., Kale, A. A., & Joshi, S. R. (2015). Beneficial effects of omega-3 fatty acids and vitamin B12 supplementation on brain docosahexaenoic acid, brain derived neurotrophic factor, and cognitive performance in the second-generation Wistar rats. *BioFactors (Oxford, England)*, 41(4), 261–272. <https://doi.org/10.1002/biof.1222>
- Hemre, G. I., Lock, E. J., Olsvik, P. A., Hamre, K., Espe, M., Torstensen, B. E., Silva, J., Hansen, A. C., Waagbø, R., Johansen, J. S., Sanden, M., & Sissener, N. H. (2016). Atlantic salmon (*Salmo salar*) require increased dietary levels of B-vitamins when fed diets with high inclusion of plant based ingredients. *PeerJ*, 4, e2493. <https://doi.org/10.7717/peerj.2493>
- Schüpbach, R., Wegmüller, R., Berguerand, C., Bui, M., & Herter-Aeberli, I. (2017). Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *European journal of nutrition*, 56(1), 283–293. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1079-7>
- Khaire, A., Rathod, R., Kale, A., & Joshi, S. (2016). Vitamin B12 Deficiency Across Three Generations Adversely Influences Long-chain Polyunsaturated Fatty Acid Status and Cardiometabolic Markers in Rats. *Archives of medical research*, 47(6), 427–435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.10.006>
- Deb, R., Arora, J., Samtani, R., Garg, G., Saksena, D., Sharma, N., Kumar Kalla, A., & Nava Saraswathy, K. (2018). Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India. *Birth defects research*, 110(14), 1148–1152. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1373>
- Denissen, K., Heil, S. G., Eussen, S., Heeskens, J., Thijs, C., Mommers, M., Smits, L., van Dongen, M., & Dagnelie, P. C. (2019). Intakes of Vitamin B-12 from Dairy Food, Meat, and Fish and Shellfish Are Independently and Positively Associated with Vitamin B-12 Biomarker Status in Pregnant Dutch Women. *The Journal of nutrition*, 149(1), 131–138. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy233>
- Agnoli, C., Baroni, L., Bertini, I., Ciappellano, S., Fabbri, A., Papa, M., Pellegrini, N., Sbarbati, R., Scarino, M. L., Siani, V., & Sieri, S. (2017). Position paper on vegetarian diets from the

working group of the Italian Society of Human Nutrition. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 27(12), 1037–1052. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.020>

Allen, L. H., Miller, J. W., de Groot, L., Rosenberg, I. H., Smith, A. D., Refsum, H., & Raiten, D. J. (2018). Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. The Journal of nutrition, 148(suppl\_4), 1995S–2027S. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy201>

Wright, N., Wilson, L., Smith, M., Duncan, B., & McHugh, P. (2017). The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. Nutrition & diabetes, 7(3), e256. <https://doi.org/10.1038/nutd.2017.3>

Castillejo, N., Martínez-Hernández, G. B., Goffi, V., Gómez, P. A., Aguayo, E., Artés, F., & Artés-Hernández, F. (2018). Natural vitamin B12 and fucose supplementation of green smoothies with edible algae and related quality changes during their shelf life. Journal of the science of food and agriculture, 98(6), 2411–2421. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8733>

Fontagné-Dicharry, S., Larroquet, L., Dias, K., Cluzeaud, M., Heraud, C., & Corlay, D. (2018). Effects of dietary oxidized fish oil supplementation on oxidative stress and antioxidant defense system in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Fish & shellfish immunology, 74, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.12.039>

Spalinger, J. (2017). Vitamine bei Kindern – Fakten und Kontroversen Vitamins in children: Facts and controversies. Pädiatrie & Pädologie, 52(4), 151–155.  
G Engel, M., J Kern, H., Brenna, J. T., & H Mitmesser, S. (2018). Micronutrient Gaps in Three Commercial Weight-Loss Diet Plans. Nutrients, 10(1), 108. <https://doi.org/10.3390/nu10010108>

Xu, L., Cai, W. X., & Xu, B. J. (2017). A systematic assesment on vitamins (B2, b12) and gaba profiles in fermented soy products marketed in china: Vitamins b 2 , b 12 and gaba in fermented soy products. Journal of Food Processing and Preservation, 41(5), e13126. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13126>

Brown D. D. (2018). Nutritional Considerations for the Vegetarian and Vegan Dancer. Journal of dance medicine & science : official publication of the International Association for Dance Medicine & Science, 22(1), 44–53. <https://doi.org/10.12678/1089-313X.22.1.44>

Carlan, I. C., Estevinho, B. N., & Rocha, F. (2018). Study of different encapsulating agents for the microencapsulation of vitamin b12. Environmental Engineering and Management Journal, 17(4), 855–864. <https://doi.org/10.30638/eemj.2018.086>

Rudloff, S., Bühner, C., Jochum, F., Kauth, T., Kersting, M., Körner, A., Koletzko, B., Mihatsch, W., Prell, C., Reinehr, T., & Zimmer, K. P. (2019). Vegetarian diets in childhood and adolescence : Position paper of the nutrition committee, German Society for Paediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). Molecular and cellular pediatrics, 6(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40348-019-0091-z>

Greibe, E., Nymark, O., Fedosov, S. N., Heegaard, C. W., & Nexø, E. (2018). Dietary Intake of Vitamin B12 is Better for Restoring a Low B12 Status Than a Daily High-Dose Vitamin Pill: An Experimental Study in Rats. Nutrients, 10(8), 1096. <https://doi.org/10.3390/nu10081096>

Vollmer, I., Keller, M., & Kroke, A. (2017). Vegane Ernährung: Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln und angereicherten Lebensmitteln Eine internetbasierte Erhebung. Ernährungs Umschau, 65(9), M484–M493.

- Andrès, E., Zulfiqar, A.-A., Serraj, K., Vogel, T., & Kaltenbach, G. (2018). Systematic review and pragmatic clinical approach to oral and nasal vitamin b12 (Cobalamin) treatment in patients with vitamin b12 deficiency related to gastrointestinal disorders. *Journal of Clinical Medicine*, 7(10), 304. <https://doi.org/10.3390/jcm7100304>
- Jawale, S., Joshi, S., & Kale, A. (2018). Maternal dairy fat diet does not influence neurotrophin levels and cognitive performance in the rat offspring at adult age. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 71, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.08.002>
- Menal-Puey, S., Martínez-Biarge, M., & Marques-Lopes, I. (2018). Developing a Food Exchange System for Meal Planning in Vegan Children and Adolescents. *Nutrients*, 11(1), 43. <https://doi.org/10.3390/nu11010043>
- Scholz-Ahrens, K. E., Ahrens, F., & Barth, C. A. (2020). Nutritional and health attributes of milk and milk imitations. *European journal of nutrition*, 59(1), 19–34. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01936-3>
- Koyande, A. K., Chew, K. W., Rambabu, K., Tao, Y., Chu, D.-T., & Show, P.-L. (2019). Microalgae: A potential alternative to health supplementation for humans. *Food Science and Human Wellness*, 8(1), 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.001>
- Nebl, J., Schuchardt, J. P., Ströhle, A., Wasserfurth, P., Haufe, S., Eigendorf, J., Tegtbur, U., & Hahn, A. (2019). Micronutrient Status of Recreational Runners with Vegetarian or Non-Vegetarian Dietary Patterns. *Nutrients*, 11(5), 1146. <https://doi.org/10.3390/nu11051146>
- Martínez, A., Ros, G., & Nieto, G. (2019). Estudio exploratorio del vegetarianismo en restauración colectiva. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.2314>
- Sheng, X., Wang, J., Li, F., Ouyang, F., & Ma, J. (2019). Effects of dietary intervention on vitamin B12 status and cognitive level of 18-monthold toddlers in high-poverty areas: A cluster-randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, 19(1).
- Karlsen, M. C., Rogers, G., Miki, A., Lichtenstein, A. H., Foltz, S. C., Economos, C. D., Jacques, P. F., Livingston, K. A., & McKeown, N. M. (2019). Theoretical Food and Nutrient Composition of Whole-Food Plant-Based and Vegan Diets Compared to Current Dietary Recommendations. *Nutrients*, 11(3), 625. <https://doi.org/10.3390/nu11030625>
- Nebl, J., Schuchardt, J. P., Wasserfurth, P., Haufe, S., Eigendorf, J., Tegtbur, U., & Hahn, A. (2019). Characterization, dietary habits and nutritional intake of omnivorous, lacto-ovo vegetarian and vegan runners - a pilot study. *BMC nutrition*, 5, 51. <https://doi.org/10.1186/s40795-019-0313-8>
- García Maldonado, E., Gallego-Narbón, A., & Vaquero, M. (2019). ¿Son las dietas vegetarianas nutricionalmente adecuadas? Una revisión de la evidencia científica [Are vegetarian diets nutritionally adequate? A revision of the scientific evidence]. *Nutrición hospitalaria*, 36(4), 950–961. <https://doi.org/10.20960/nh.02550>
- Karcz, K., & Królak-Olejnik, B. (2021). Vegan or vegetarian diet and breast milk composition - a systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 61(7), 1081–1098. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1753650>
- Gätjen, E. (2019). Vegan nutrition during pregnancy and breastfeeding. *Gynakologe*, 52(10), 732–738.
- Chandra-Hioe, M. V., Lee, C., & Arcot, J. (2019). What is the cobalamin status among vege-

tarians and vegans in Australia?. *International journal of food sciences and nutrition*, 70(7), 875–886. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1580681>

Alexy, U., Weder, S., Hoffmann, M., & Keller, M. (2020). Implementation of a Vegan Diet in Childhood. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 45(2), 93–103.

Jungert, A., Quack Lötscher, K., & Rohrmann, S. (2020). Vitamin Substitution Beyond Childhood—Requirements and Risks. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(1-2), 14–22. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0014>

McClements D. J. (2020). Development of Next-Generation Nutritionally Fortified Plant-Based Milk Substitutes: Structural Design Principles. *Foods* (Basel, Switzerland), 9(4), 421. <https://doi.org/10.3390/foods9040421>

Gai Costantino, C., & Fernando Morales Morante, L. (2020). Revista Española de Vegetarian dietary guidelines: A comparative dietetic and communicational analysis of eleven international pictorial representations. *Rev Esp Nutr Hum Diet*, 34(2), 120–132.

Redecilla Ferreiro, S., Moráis López, A., Moreno Villares, J. M., en representación del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la AEP, & Autores (2020). Recomendaciones del Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría sobre las dietas vegetarianas [Position paper on vegetarian diets in infants and children. Committee on Nutrition and Breastfeeding of the Spanish Paediatric Association]. *Anales de pediatría*, 92(5), 306.e1–306.e6. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.10.013>

Chamorro, R., Gonzalez, M. F., Aliaga, R., Gengler, V., Balladares, C., Barrera, C., Bascuñan, K. A., Bazinet, R. P., & Valenzuela, R. (2020). Diet, Plasma, Erythrocytes, and Spermatozoa Fatty Acid Composition Changes in Young Vegan Men. *Lipids*, 55(6), 639–648. <https://doi.org/10.1002/lipd.12265>

Yang, Y., Zhang, S., Zhang, X., Xu, Y., Cheng, J., & Yang, X. (2020). The role of diet, eating behavior, and nutrition intervention in seasonal affective disorder: A systematic review. *Frontiers in Psychology*, 11, 1451. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01451>

Schoenfeld, M. L. (2020). Nutritional considerations for the female vegan athlete. *Strength & Conditioning Journal*, 42(4), 68–76. <https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000405>  
Sanne, I., & Bjørke-Monsen, A.-L. (2022). Lack of nutritional knowledge among Norwegian medical students concerning vegetarian diets. *Journal of Public Health*, 30(2), 495–501. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01327-7>

Vera, L. M., Hamre, K., Espe, M., Hemre, G. I., Skjærven, K., Lock, E. J., Prabhu, A. J., Leeming, D., Migaud, H., Tocher, D. R., & Taylor, J. F. (2020). Higher dietary micronutrients are required to maintain optimal performance of Atlantic salmon (*Salmo salar*) fed a high plant material diet during the full production cycle. *Aquaculture*, 528(0).

Kalyan G, B., Mittal, M., & Jain, R. (2020). Compromised Vitamin B12 Status of Indian Infants and Toddlers. *Food and nutrition bulletin*, 41(4), 430–437. <https://doi.org/10.1177/0379572120950886>  
Knight, B. A., Shields, B. M., Brook, A., Hill, A., Bhat, D. S., Hattersley, A. T., & Yajnik, C. S. (2015). Lower Circulating B12 Is Associated with Higher Obesity and Insulin Resistance during Pregnancy in a Non-Diabetic White British Population. *PloS one*, 10(8), e0135268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135268>

Kwok, T., Chook, P., Qiao, M., Tam, L., Poon, Y. K., Ahuja, A. T., Woo, J., Celermajer, D. S., & Woo, K. S. (2012). Vitamin B-12 supplementation improves arterial function in vegetarians

with subnormal vitamin B-12 status. *The journal of nutrition, health & aging*, 16(6), 569–573. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0036-x>

Javid, P., & Christensen, E. (2016). Vegetarer har høj risiko for at få B12-vitaminmangel [Vegetarians are at high risk of vitamin B12 deficiency]. *Ugeskrift for læger*, 178(1), V06150484.

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, 85. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-85>

Merchant, R. E., Phillips, T. W., & Udani, J. (2015). Nutritional Supplementation with *Chlorella pyrenoidosa* Lowers Serum Methylmalonic Acid in Vegans and Vegetarians with a Suspected Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *Journal of medicinal food*, 18(12), 1357–1362. <https://doi.org/10.1089/jmf.2015.0056>

Naik, S., Mahalle, N., & Bhide, V. (2018). Identification of vitamin B 12 deficiency in vegetarian Indians. *British Journal of Nutrition*, 119(6), 629–635. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000090>

Selinger, E., Kühn, T., Procházková, M., Anděl, M., & Gojda, J. (2019). Vitamin B12 Deficiency Is Prevalent Among Czech Vegans Who Do Not Use Vitamin B12 Supplements. *Nutrients*, 11(12), 3019. <https://doi.org/10.3390/nu11123019>

Pawlak R. (2015). Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians?. *American journal of preventive medicine*, 48(6), e11–e26. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.009>

Cofnas N. (2019). Is vegetarianism healthy for children?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(13), 2052–2060. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1437024>

Pawlak R. (2017). To vegan or not to vegan when pregnant, lactating or feeding young children. *European journal of clinical nutrition*, 71(11), 1259–1262. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.111>

Rondanelli, M., Faliva, M. A., Miccono, A., Naso, M., Nichetti, M., Riva, A., Guerriero, F., De Gregori, M., Peroni, G., & Perna, S. (2018). Food pyramid for subjects with chronic pain: foods and dietary constituents as anti-inflammatory and antioxidant agents. *Nutrition research reviews*, 31(1), 131–151. <https://doi.org/10.1017/S0954422417000270>

Hildebrandt, S. (2018). Fleischlos und gesund. Meatless and healthy, 8(2), 10–11.

Koeth, R. A., Lam-Galvez, B. R., Kirsop, J., Wang, Z., Levison, B. S., Gu, X., Copeland, M. F., Bartlett, D., Cody, D. B., Dai, H. J., Culley, M. K., Li, X. S., Fu, X., Wu, Y., Li, L., DiDonato, J. A., Tang, W., Garcia-Garcia, J. C., & Hazen, S. L. (2019). L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *The Journal of clinical investigation*, 129(1), 373–387. <https://doi.org/10.1172/JCI94601>

Baby, P. & Sridevy. (2014). Overcoming vitamin b12 deficiency in vegan diet. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 04(01), 104–105. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1703741>

Ren, M., Liang, H., He, J., Masagounder, K., Yue, Y., Yang, H., Ge, X., Xie, J., & Xi, B. (2017). Effects of DL-methionine supplementation on the success of fish meal replacement by plant proteins in practical diets for juvenile gibel carp (*Carassius auratus gibelio*). *Aquaculture Nutrition*, 23(5), 934–941.

Rochell, S. J., Kerr, B. J., & Dozier, W. A., 3rd (2011). Energy determination of corn co-products fed to broiler chicks from 15 to 24 days of age, and use of composition analysis to pre-

dict nitrogen-corrected apparent metabolizable energy. *Poultry science*, 90(9), 1999–2007. <https://doi.org/10.3382/ps.2011-01468>

Constantin, E.-T., Crețu, A., Apostu, M., El Bsati, R., & Predescu, C. (2019). Vegetarian Diet In Aerobic Sports. Particularities, Necessities And Recommendations. *Discobolul - Physical Education, Sport & Kinetotherapy Journal*, 57(3), 63–70.

Ajuogu, P. K., Mgbere, O. O., Bila, D. S., & McFarlane, J. R. (2019). Hormonal changes, semen quality and variance in reproductive activity outcomes of post pubertal rabbits fed *Moringa oleifera* Lam. leaf powder. *Journal of ethnopharmacology*, 233, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.036>

Dubaj, C., Czyż, K., & Furmaga-Jabłońska, W. (2020). Vitamin B12 deficiency as a cause of severe neurological symptoms in breast fed infant - a case report. *Italian journal of pediatrics*, 46(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0804-x>

Subramani, P, Gomathi Saranya, C, Chand, G M, Sowmiya Narayani, R, James, S, & Vinoth, P N. (2015). Neuroregression in an infant: A rare cause. *South African Journal of Child Health*, 9(2), 59-60. <https://dx.doi.org/10.7196/SAJCH.882>

O'Connor, Á. (2014). An overview of the role of diet in the treatment of rheumatoid arthritis: Diet and rheumatoid arthritis. *Nutrition Bulletin*, 39(1), 74–88. <https://doi.org/10.1111/nbu.12041>

Gammon, C. S., von Hurst, P. R., Coad, J., Kruger, R., & Stonehouse, W. (2012). Vegetarianism, vitamin B12 status, and insulin resistance in a group of predominantly overweight/obese South Asian women. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(1), 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.05.006>

Sweazea, K. L., Johnston, C. S., Knurick, J., & Bliss, C. D. (2017). Plant-Based Nutraceutical Increases Plasma Catalase Activity in Healthy Participants: A Small Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Proof of Concept Trial. *Journal of dietary supplements*, 14(2), 200–213. <https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1207742>

Liu, W. C., Ou, B. H., Yuan, Y. L., Sun, C. Y., Xiao, M., Zhao, Z. H., & An, L. (2020). Influence of dietary betaine on nutrient utilization and digestive enzyme activity in yellow-feather broilers during starter phase. *The Journal of Animal and Plant Sciences*, 30(1), 251–254. <https://doi.org/10.36899/JAPS.2020.1.0029>

Meloche, K. J., Kerr, B. J., Billor, N., Shurson, G. C., & Dozier, W. A., 3rd (2014). Validation of prediction equations for apparent metabolizable energy of corn distillers dried grains with solubles in broiler chicks. *Poultry science*, 93(6), 1428–1439. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03712>

Meet your meatless meals. (2011). University of California at Berkeley Wellness Letter, 27(6), 4–5.

Kalmansohn, D. (2014). Supplement Smarts. *Vegetarian Times*, 0(413), 21–21.

Guedes Ali, A. B., Pessoa Andrade, B. C., De Oliveira, M. M. S., & Bacelar Kashiwbara, T. G. (2014). Introdução Alimentar Em Crianças Vegetarianas—Revisão De Literatura. *Food Release For Vegetarian Children*, 20(3), 82–87.

Safari, O., & Mehraban Sang Atash, M. (2015). The effects of dietary supplement of annatto (*Bixa orellana*) seed meal on blood carotenoid content and fillet color stability in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquaculture*, 437(0), 275–281.

Mearns, G. J., & Rush, E. C. (2017). Screening for inadequate dietary vitamin B-12 intake in South Asian women using a nutrient-specific, semi-quantitative food frequency questionnaire. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26(6), 1119–1124.

Non-GMO Project Renews Valensa International's Parry Organic Spirulina, Organic Chlorella. (2019). *Nutraceuticals Now*, 0(0), 6–6.

Pereira, D. F., Santana, E. R., Piovesan, J. V., & Spinelli, A. (2020). A novel electrochemical strategy for determination of vitamin B12 by Co(II/III) redox pair monitoring with boron-doped diamond electrode. *Diamond and Related Materials*, 105, 107793. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2020.107793>

Siqueira, É. P., Martins, J. A., Silva, M. A., Marques, P. F., & Rodrigues, D. (2016). Avaliação Da Oferta Nutricional De Dietas Vegetarianas Do Tipo Vegana. *Nutritional evaluation of the offer of vegetarian diets type vegan.*, 33(1), 44–64.

Naik, S., Mahalle, N., Greibe, E., Ostenfeld, M. S., Heegaard, C. W., Nexø, E., & Fedosov, S. N. (2019). Cyano-B12 or Whey Powder with Endogenous Hydroxo-B12 for Supplementation in B12 Deficient Lactovegetarians. *Nutrients*, 11(10), 2382. <https://doi.org/10.3390/nu11102382>

Bachmeyer, C., Bourguiba, R., Gkalea, V., & Papageorgiou, L. (2019). Vegan Diet as a Neglected Cause of Severe Megaloblastic Anemia and Psychosis. *The American journal of medicine*, 132(12), e850–e851. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.025>

Małdry, 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.

Førland, E. S., & Lindberg, M. J. (2015). Svær makrocytær anæmi og sekundærhyperparathyroidisme hos en veganer [Severe macrocytic anaemia and secondary hyperparathyroidism in a vegan]. *Ugeskrift for læger*, 177(33), V02150167.

Mavrommati, K., & Sentissi, O. (2013). Delirium as a result of vitamin B12 deficiency in a vegetarian female patient. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(9), 996–997. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.128>

Tweed, V. (2014). Veg supplement guide. *Vegetarian Times*, 0(410), 28–31.

Kalmansohn, D. (2015). Vitamin B12. (Cover story). *Vegetarian Times*, 41(6), 20–20.

Lin, W. C., Lee, M. T., Chang, S. C., Chang, Y. L., Shih, C. H., Yu, B., & Lee, T. T. (2017). Effects of mulberry leaves on production performance and the potential modulation of antioxidative status in laying hens. *Poultry science*, 96(5), 1191–1203. <https://doi.org/10.3382/ps/pew350>

Hovdenak, N., & Haram, K. (2012). Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 164(2), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.020>

Sechi, G., Sechi, E., Fois, C., & Kumar, N. (2016). Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutrition reviews*, 74(5), 281–300. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv107>

Mitchell, H. (2016). How Can Vegetarians Get Enough Protein? Wall Street Journal - Online Edition, 0(0), 1–1.

Cirillo, M., Fucci, R., Rubini, S., Coccia, M. E., & Fatini, C. (2021). 5-Methyltetrahydrofolate and Vitamin B12 Supplementation Is Associated with Clinical Pregnancy and Live Birth in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology. *International journal of environmental research and public health*, 18(23), 12280. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312280>

Blasco-Alonso, J., Gil-Gómez, R., García Ruiz, A., Cortés Hernández, M., & Gutiérrez Schiaffino, G. (2020). Encefalopatía grave y deficiencia de vitamina B12: reversibilidad tras la terapia nutricional [Severe encephalopathy and vitamin B12 deficiency: reversibility after nutritional therapy]. *Nutricion hospitalaria*, 37(6), 1285–1288. <https://doi.org/10.20960/nh.03293>

Jedut, P., Szwajgier, D., Glibowski, P., & Iłowiecka, K. (2021). Some Plant Food Products Present on the Polish Market Are a Source of Vitamin B12. *Applied Sciences*, 11(8), 3601. <https://doi.org/10.3390/app11083601>

Jedut, P., Szwajgier, D., Glibowski, P., & Iłowiecka, K. (2021). Cobalamin- biomedical properties and deficiency in biochemical terms. *Applied Sciences-Basel*, 11(8).

Benham, A. J., Gallegos, D., Hanna, K. L., & Hannan-Jones, M. T. (2021). Intake of vitamin B 12 and other characteristics of women of reproductive age on a vegan diet in Australia. *Public Health Nutrition*, 24(14), 4397–4407. <https://doi.org/10.1017/S1368980021001695>

Sutter, D. O., & Bender, N. (2021). Nutrient status and growth in vegan children. *Nutrition Research*, 91, 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.04.005>

Szydłowska, A., Siwińska, J., & Kołożyn-Krajewska, D. (2021). Cereal-based vegan desserts as container of potentially probiotic bacteria isolated from fermented plant-origin food. *CyTA - Journal of Food*, 19(1), 691–700. <https://doi.org/10.1080/19476337.2021.1963320>

Dodd, S. A. S., Shoveller, A. K., Fascetti, A. J., Yu, Z. Z., Ma, D. W. L., & Verbrugghe, A. (2021). A Comparison of Key Essential Nutrients in Commercial Plant-Based Pet Foods Sold in Canada to American and European Canine and Feline Dietary Recommendations. *Animals*, 11(8), 2348. <https://doi.org/10.3390/ani11082348>

Christensen, J. J., Arnesen, E. K., Andersen, R., Eneroth, H., Erkkola, M., Høyer, A., Lemming, E. W., Meltzer, H. M., Halldórsson, Þ. I., Þórsdóttir, I., Schwab, U., Trolle, E., & Blomhoff, R. (2020). The Nordic Nutrition Recommendations 2022 - principles and methodologies. *Food & nutrition research*, 64, 10.29219/fnr.v64.4402. <https://doi.org/10.29219/fnr.v64.4402>

Karcz, K., & Królak-Olejek, B. (2021). Vegan or vegetarian diet and breast milk composition – a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(7), 1081–1098. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1753650>

Chouraqui, J. P., Turck, D., Briend, A., Darmaun, D., Bocquet, A., Feillet, F., Frelut, M. L., Girardet, J. P., Guimber, D., Hankard, R., Lapillonne, A., Peretti, N., Roze, J. C., Siméoni, U., Dupont, C., & Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics (2021). Religious dietary rules and their potential nutritional and health consequences. *International journal of epidemiology*, 50(1), 12–26. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa182>

Rashid, S., Meier, V., & Patrick, H. (2021). Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *European*

journal of haematology, 106(4), 450–455. <https://doi.org/10.1111/ejh.13571>

Bandyopadhyay, D., Choudhury, J. R., & Mukherjee, K. (2021). Vitamin b12 deficiency in eastern india: A hospital based cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/46642.14685>

Schwinger, C., Sharma, S., Chandyo, R. K., Hysing, M., Kvestad, I., Ulak, M., Ranjitkar, S., Shrestha, M., Shrestha, L. P., McCann, A., Ueland, P. M., & Strand, T. A. (2021). Cobalamin and folate status in women during early pregnancy in Bhaktapur, Nepal. *Journal of Nutritional Science*, 10, e57. <https://doi.org/10.1017/jns.2021.53>

Nieberding, T. (2021). Vegan und schwanger: Ohne Nahrungsergänzungsmittel geht es nicht. *Vitalstoffe*, 0(2), 12–13.

Jenkins, D., Spence, J. D., Giovannucci, E. L., Kim, Y. I., Josse, R. G., Vieth, R., Sahye-Pudaruth, S., Paquette, M., Patel, D., Blanco Mejia, S., Viguiliouk, E., Nishi, S. K., Kavanagh, M., Tsirakis, T., Kendall, C., Pichika, S. C., & Sievenpiper, J. L. (2021). Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(4), 423–436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.619>

Shakhbazova, A., Wu, H., Chambers, C. J., & Sivamani, R. K. (2021). A Systematic Review of Nutrition, Supplement, and Herbal-Based Adjunctive Therapies for Vitiligo. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 27(4), 294–311. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0292>

Imchen, T. (2021). Nutritional value of seaweeds and their potential to serve as nutraceutical supplements. *Phycologia*, 60(6), 534–546. <https://doi.org/10.1080/00318884.2021.1973753>  
Lauer, A. A., Grimm, H. S., Apel, B., Golobrodskaya, N., Kruse, L., Ratanski, E., Schulten, N., Schwarze, L., Slawik, T., Sperlich, S., Vohla, A., & Grimm, M. (2022). Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 12(1), 129. <https://doi.org/10.3390/biom12010129>

Zugravu, C. A., Macri, A., Belc, N., & Bohiltea, R. (2021). Efficacy of supplementation with methylcobalamin and cyanocobalamin in maintaining the level of serum holotranscobalamin in a group of plant-based diet (vegan) adults. *Experimental and therapeutic medicine*, 22(3), 993. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10425>

Benham, A. J., Gallegos, D., Hanna, K. L., & Hannan-Jones, M. T. (2022). Vitamin b12 supplementation adequacy in australian vegan study participants. *Nutrients*, 14(22), 4781. <https://doi.org/10.3390/nu14224781>

Světnička, M., Sigal, A., Selinger, E., Heniková, M., El-Lababidi, E., & Gojda, J. (2022). Cross-sectional study of the prevalence of cobalamin deficiency and vitamin b12 supplementation habits among vegetarian and vegan children in the czech republic. *Nutrients*, 14(3), 535. <https://doi.org/10.3390/nu14030535>

National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Taxonomy Summary for Taxonomy 1655, *Actinomyces naeslundii*. Retrieved April 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/Actinomyces-naeslundii>.

National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5311498, vitamin B12. Retrieved April 17, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/vitamin-B12>.

Refsum, Helga. (2001). Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. *The British journal of nutrition*. 85 Suppl 2. S109-13. 10.1049/BJN2000302.)

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). (2015). Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin(Vitamin b12). *EFSA Journal*, 13(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4150>

Commission Regulation (Eu) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health Text with EEA relevance, 136 OJ L (2012). <http://data.europa.eu/eli/reg/2012/432/oj/eng>

Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and contribution to normal neurological and psychological functions (ID 95, 97, 98, 100, 102, 109), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 96, 103, 106), maintenance of normal bone (ID 104), maintenance of normal teeth (ID 104), maintenance of normal hair (ID 104), maintenance of normal skin (ID 104), maintenance of normal nails (ID 104), reduction of tiredness and fatigue (ID 108), and cell division (ID 212) pursuant to Article 13(1) of Regulation (Ec) No 1924/2006. (sem data). *EFSA Journal*, 2010; 8(10):1756. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1756>

van Buuren, S., Schönbeck, Y., & van Dommelen, P. (2012). Collection, collation and analysis of data in relation to reference heights and reference weights for female and male children and adolescents (0–18 years) in the EU, as well as in relation to the age of onset of puberty and the age at which different stages of puberty are reached in adolescents in the EU. *EFSA Supporting Publications*, 9(3). <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2012.EN-255>

World Health Organization. (2006). Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age; methods and development (M. de Onis, Ed.). WHO Press.

Matthews, R. G., Sheppard, C., & Goulding, C. (1998). Methylentetrahydrofolate reductase and methionine synthase: Biochemistry and molecular biology. *European Journal of Pediatrics*, 157(S2), S54–S59. <https://doi.org/10.1007/PL00014305>

Scott, J. M. (1999). Folate and vitamin B 12. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58(2), 441–448. <https://doi.org/10.1017/S0029665199000580>

Dror, D. K., & Allen, L. H. (2008). Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms: *Nutrition Reviews*®, Vol. 66, No. 5. *Nutrition Reviews*, 66(5), 250–255. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x>

Ludwig, M. L., & Matthews, R. G. (1997). Structure-based perspectives on b 12 -dependent enzymes. *Annual Review of Biochemistry*, 66(1), 269–313. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.269>

U. S. Food and Drug Administration. (2016) Frequently Asked Questions for Industry on Nutrition Facts Labeling Requirements. United States Department of Health & Human Services. <https://www.fda.gov/media/99069>

Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B12 and contribu-

tion to normal neurological and psychological functions (ID 95, 97, 98, 100, 102, 109), contribution to normal homocysteine metabolism (ID 96, 103, 106), maintenance of normal bone (ID 104), maintenance of normal teeth (ID 104), maintenance of normal hair (ID 104), maintenance of normal skin (ID 104), maintenance of normal nails (ID 104), reduction of tiredness and fatigue (ID 108), and cell division (ID 212) pursuant to Article 13(1) of Regulation (Ec) No 1924/2006. (sem data). EFSA Journal, 2010; 8(10):1756.

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1756>

Lima, A. P. de O. (2017). Vitamina b12—Cobalamina—Funções e importância. InfoEscola.

Obtido 30 de Maio de 2023, de <https://www.infoescola.com/bioquimica/vitamina-b12/>

Refsum, H. (2001). Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. British Journal of Nutrition, 85(S2), S109.

<https://doi.org/10.1079/BJN2000302>

## ANEXO 1: Frases booleanas utilizadas

### PubMed / MEDLINE:

((((Dietary Supplement[MeSH Terms]) OR (Dietary Supplements[MeSH Terms]) OR (Dietary Supplementations[MeSH Terms]) OR (Food Supplements[MeSH Terms]) OR (“Food Supplementation”) OR (Food Supplementations[MeSH Terms]) OR (Neutraceutical[MeSH Terms]) OR (Neutraceuticals[MeSH Terms]) OR (Nutraceutical[MeSH Terms]) OR (Nutraceuticals[MeSH Terms]) OR (Nutriceutical[MeSH Terms])) AND ((B12 Vitamin[MeSH Terms]) OR (B 12 Vitamin[MeSH Terms]) OR (Cobalamin[MeSH Terms]) OR (Cobalamins[MeSH Terms]) OR (Cyanocobalamin[MeSH Terms]) OR (Vitamin B12 Deficiency[MeSH Terms]) OR (Deficiency, Vitamin B12[MeSH Terms]) OR (Deficiencies, Vitamin B12[MeSH Terms]) OR (Vitamin B12 Deficiencies[MeSH Terms]) OR (Deficiency, Vitamin B 12[MeSH Terms])) AND ((Vegan Diet[MeSH Terms]) OR (Vegan Diets[MeSH Terms]) OR (Veganism[MeSH Terms]) OR (Vegan[MeSH Terms]) OR (Vegetarian[MeSH Terms]) OR (Vegetarian Diet[MeSH Terms]) OR (Plant Based Diet[MeSH Terms]) OR (Plant Based Nutrition[MeSH Terms]) OR (Plant Based Diets[MeSH Terms]) OR (Vegetarianism[MeSH Terms]))))

### Web of Science:

((((Dietary Supplement) OR (Dietary Supplements) OR (Dietary Supplementations) OR (Food Supplements) OR (Food Supplementation) OR (Food Supplementations) OR (Neutraceutical) OR (Neutraceuticals) OR (Nutraceutical) OR (Nutraceuticals) OR (Nutriceutical)) AND ((B12 Vitamin) OR (B 12 Vitamin) OR (Cobalamin) OR (Cobalamins) OR (Cyanocobalamin) OR (Vitamin B12 Deficiency) OR (Deficiency, Vitamin B12) OR (Deficiencies, Vitamin B12) OR (Vitamin B12 Deficiencies) OR (Deficiency, Vitamin B 12)) AND ((Vegan Diet) OR (Vegan Diets) OR (Veganism) OR (Vegan) OR (Vegetarian) OR (Vegetarian Diet) OR (Plant Based Diet) OR (Plant Based Nutrition) OR (Plant Based Diets) OR (Vegetarianism))))

### EBSCO (Library, Information Science & Technology Abstracts e Academic Search Complete):

((((Dietary Supplement) OR (Dietary Supplements) OR (Dietary Supplementations) OR (Food Supplements) OR (Food Supplementation) OR (Food Supplementations) OR (Neutraceutical) OR (Neutraceuticals) OR (Nutraceutical) OR (Nutraceuticals) OR (Nutriceutical)) AND ((B12 Vitamin) OR (B 12 Vitamin) OR (Cobalamin) OR (Cobalamins) OR (Cyanocobalamin) OR (Vitamin B12 Deficiency) OR (Deficiency, Vitamin B12) OR (Deficiencies, Vitamin B12) OR (Vitamin B12 Deficiencies) OR (Deficiency, Vitamin B 12)) AND ((Vegan Diet) OR (Vegan Diets) OR (Veganism) OR (Vegan) OR (Vegetarian) OR (Vegetarian Diet) OR (Plant Based Diet) OR (Plant Based Nutrition) OR (Plant Based Diets) OR (Vegetarianism))))