



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Tatiane Salgado Galvão de Macedo

**Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em
idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e
Metanálise**

Rio de Janeiro

2021

Tatiane Salgado Galvão de Macedo

Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cintia Chaves Curioni

Coorientador: Prof. Dr. Michel Carlos Mocellin

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

M141 Macedo, Tatiane Salgado Galvão de.
 Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em
 idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise /
 Tatiane Salgado Galvão de Macedo. – 2021.
 119 f.

 Orientadora: Cintia Chaves Curioni
 Coorientador: Michel Carlos Mocellin
 Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto
 de Nutrição.

 1. Nutrição – Teses. 2. Complexo de vitamina B – Teses. 3. Gravidez –
 Teses. I. Paiva, Jane. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de
 Nutrição. III. Título.

es CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Tatiane Salgado Galvão de Macedo

**Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil,
gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e
Saúde, da Universidade do Estado do Rio de
Janeiro. Área de concentração: Alimentação,
Nutrição e Saúde

Aprovada em 23 de julho de 2021.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Cintia Chaves Curioni (Orientadora)
Instituto de Nutrição – UERJ

Prof.^a Dra. Emanuele Souza Marques
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof.^a Dra. Elisa Maria de Aquino Lacerda
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Carmen e Sebastião e ao meu marido Orlando, com todo meu amor e gratidão.

Também ao meu querido avô Manolo (*in memoriam*) com quem possuo uma conexão linda e inexplicável, aquele que cuida e olha por mim.

AGRADECIMENTOS

Ao final de mais uma etapa da minha vida tenho a certeza que valeu a pena a trajetória percorrida ao longo desses dois anos. Apesar das dificuldades, incertezas e obstáculos encontrados, sempre tive o apoio e incentivo daqueles que amo e admiro.

Agradeço aos meus pais, Carmen e Sebastião, por todo apoio e incentivo, e também pela compreensão nos momentos de ausência. Nem todos agradecimentos do mundo seriam suficientes para agradecer o que vocês fizeram e fazem por mim. Eu não seria nada sem vocês.

Agradeço ao meu marido, Orlando, meu companheiro, aquele que está sempre ao meu lado nos momentos bons e ruins. Aquele que me fortalece a cada dia e que acredita em mim sempre, mesmo quando até eu duvido. Muito obrigada por sempre me apoiar e segurar. Você me inspira a ser uma pessoa melhor.

Agradeço à minha família por todo suporte, torcida e carinho, em especial a minha avó Manoelisa e a minha sogra Maria Aparecida.

Agradeço ao meu tio César por ter sido um grande exemplo e incentivador ao longo da minha vida.

Agradeço a todos meus amigos pelo incentivo e torcida. Vocês são presentes na minha vida.

Agradeço à minha querida orientadora, Cintia, que fez e faz toda a diferença na minha formação pessoal e profissional. Obrigada por todo ensinamento, generosidade, motivação e dedicação.

Agradeço ao meu coorientador, Michel, por compartilhar seus conhecimentos e por toda sua dedicação. Obrigada pelo privilégio de ter me orientado nessa jornada.

Agradeço a toda equipe de pesquisa pelo apoio, professoras Michelle Teixeira, Simone Ribas e Alessandra Pereira e ao aluno de iniciação científica, Gabriel Palermo.

Agradeço à banca examinadora formada por professoras maravilhosas, que gentilmente aceitaram meu convite e cederam seu tempo e conhecimento em prol da minha formação.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da UERJ, pela qualidade do programa de mestrado oferecido e a todos professores pela oportunidade de aprendizado.

A todos, o meu muito obrigada!

A fé na vitória tem que ser inabalável.

O Rappa

RESUMO

MACEDO, T S G. *Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise*. 2021. 119 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introdução: A deficiência de vitaminas do complexo B está associada a desfechos negativos na fertilidade feminina e na gestação. Conhecer as taxas de deficiências destas vitaminas no país permite identificar um cenário epidemiológico de relevância para a saúde pública. **Objetivos:** Sistematizar estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil, e identificar possíveis fatores relacionados a modificação destas taxas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática norteadas pela seguinte questão: “Qual a prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade reprodutiva no Brasil?”. Os estudos foram identificados e selecionados a partir de pesquisa em sete bases de dados eletrônicas e consulta a pesquisadores. Os principais critérios de elegibilidade incluíram estudos transversais e de coorte realizados em mulheres em idade fértil, grávidas e lactantes no Brasil; e que investigaram a deficiência de vitaminas do complexo B por meio de marcadores bioquímicos. Dois revisores realizaram de forma independente a triagem e seleção dos estudos, a extração de dados e avaliação do risco de viés. Foram realizadas metanálises e análises de subgrupos. **Resultados:** Foram identificados 3222 registros nas bases de dados e 11 através da consulta aos pesquisadores. Destes, 12 estudos foram considerados elegíveis e compuseram esta revisão sistemática. Apenas taxas de prevalência de deficiência para B9 (n=12), B12 (n=10) e B6 (n=1) foram investigadas, a partir de estudos conduzidos de 1972 a 2015. As prevalências globais para o grupo de mulheres em idade fértil foram 2,0% (0,0-6,0) e 9,0% (2,0-19,0) para folato sérico, considerando menores ou maiores pontos de corte, respectivamente; 5,0% (1,0-11,0) para B12 (6 estudos em cada análise); e 1,9% (0,6-6,2) para B6 (1 estudo). Nas gestantes, 5,0% (0,0-14,0) para folato sérico e 8,0% (2,0-16,0) para B12 (3 estudos em cada análise) e nas lactantes, estas prevalências foram de 18,0% (0,0-49,0) e de 6,0% (0,0-20,0), para folato sérico e B12, respectivamente (3 estudos em cada análise). A heterogeneidade nas metanálises globais foram significativas e, de acordo com análises de subgrupos, podem ser atribuídas às variáveis idade, região geográfica, período temporal conduzido e ponto de corte para deficiência adotado. A análise temporal demonstrou queda nas taxas de deficiência para folato nos três grupos, entretanto, tendência de aumento nas taxas de deficiência para B12 em gestantes e mulheres em idade fértil. **Conclusão:** As taxas observadas de deficiências de vitaminas neste estudo sugerem a necessidade de monitoramento e implementação de novos estudos, de modo a representar um cenário mais atual sobre as taxas de deficiências destas vitaminas para os grupos de gestantes e lactantes com o intuito de subsidiar discussões futuras acerca da necessidade de se elaborar políticas públicas voltadas para a prevenção e/ou tratamento de carências destas vitaminas nestes grupos específicos.

Palavras-chave: Revisão Sistemática. Mulheres. Vitaminas B. Deficiência de Vitaminas B. Período fértil. Gestação. Lactação. Deficiências Nutricionais. Brasil.

ABSTRACT

MACEDO, T S G. *Prevalence of vitamin B complex deficiencies in women in reproductive age, pregnant or lactating woman in Brazil: a systematic review and meta-analysis*. 2021. 119 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introduction: B vitamin deficiency is associated with negative outcomes in female fertility and pregnancy. Knowing the deficiency rates of these vitamins in the country allows us to identify an epidemiological scenario for public health research. **Objectives:** Systematize studies that evaluated the prevalence of vitamin B complex deficiencies in women of childbearing age, pregnant and lactating women in Brazil, and identify possible factors related to the modification of these rates. **Methods:** A systematic review was carried out guided by the following question: “What is the prevalence of vitamin B complex deficiencies in women of reproductive age in Brazil?”. The studies were identified and selected from research in seven electronic databases and consultation with researchers. The main eligibility criteria included cross-sectional and cohort studies performed in women of childbearing age, pregnant and lactating women in Brazil; and investigated the deficiency of B vitamins through biochemical markers. Two reviewers independently performed the screening and selection of studies, data extraction and assessment of the risk of bias. Meta-analyses and subgroup analyses were performed. **Results:** A total of 3222 records were identified in the databases and 11 through consultation with researchers. Of these, 12 studies were considered eligible and composed this systematic review. Only prevalence rates of deficiency for B9 (n=12), B12 (n=10) and B6 (n=1) were investigated from studies conducted from 1972 to 2015. The overall prevalences for the group of women of childbearing age were 2.0% (0.0-6.0) and 9.0% (2.0-19.0) for serum folate, considering lower or higher cutoff points, respectively; 5.0% (1.0-11.0) for B12 (6 studies in each analysis); and 1.9% (0.6-6.2) for B6 (1 study). In pregnant women, 5.0% (0.0-14.0) for serum folate and 8.0% (2.0-16.0) for B12 (3 studies in each analysis) and in lactating women, these prevalences were of 18.0% (0.0-49.0) and 6.0% (0.0-20.0) for serum folate and B12, respectively (3 studies in each analysis). Heterogeneity in global meta-analyses was significant and, according to subgroup analyses, can be attributed to variables such as age, geographic region, time period conducted and cutoff for deficiency adopted. The temporal analysis showed a decrease in folate deficiency rates in the three groups, however, increasing trend in B12 deficiency rates in pregnant and women of childbearing age. **Conclusion:** The observed rates of vitamin deficiencies in this study suggest the need for monitoring and implementation of new studies, in order to represent a more current scenario on the deficiency rates of these vitamins for groups of pregnant and lactating women in order to support future discussions about the need to develop public policies aimed at the prevention and/or treatment of deficiencies in these vitamins in these specific groups.

Keywords: Systematic Review. Women. Vitamin B Complex. Vitamin B Deficiency. Fertile Period. Pregnancy. Lactation. Deficiency Diseases. Brazil.

RESUMEN

MACEDO, T S G. *Prevalencia de las deficiencias del complejo vitamínico B en mujeres en edad reproductiva, embarazadas o lactantes en Brasil: una revisión sistemática y metaanálisis*. 2021. 119 f. Disertación (Maestría en Alimentación, Nutrición y Salud) - Instituto de Nutrición, Universidad del Estado de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Introducción: La deficiencia de vitamina B se asocia con resultados negativos en la fertilidad femenina y el embarazo. Conocer las tasas de deficiencia de estas vitaminas en el país nos permite identificar un escenario epidemiológico de relevancia para la salud pública. **Objetivos:** Sistematizar estudios que evaluaron la prevalencia de deficiencias del complejo vitamínico B en mujeres en edad fértil, embarazadas y lactantes en Brasil, e identificar posibles factores relacionados con la modificación de estas tasas. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática guiada por la siguiente pregunta: “¿Cuál es la prevalencia de las deficiencias del complejo vitamínico B en mujeres en edad reproductiva en Brasil?”. Los estudios fueron identificados y seleccionados a partir de investigaciones en bases de datos electrónicas y consulta con investigadores. Los principales criterios de elegibilidad incluyeron estudios transversales y de cohortes realizados en mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas y lactantes en Brasil; y que investigó la deficiencia de vitamina B por medio de marcadores bioquímicos. Dos revisores realizaron de forma independiente el cribado y la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. Se realizaron metaanálisis y análisis de subgrupos. **Resultados:** Se identificaron un total de 3222 registros en las bases de datos y 11 mediante consulta con investigadores. De estos, 12 estudios se consideraron elegibles y compusieron esta revisión sistemática. Solo se investigaron las tasas de prevalencia de deficiencia de B9 (n = 12), B12 (n = 10) y B6 (n = 1) a partir de estudios realizados entre 1972 y 2015. Las prevalencias generales para el grupo de mujeres en edad fértil fueron 2.0% (0.0-6.0) y 9.0% (2.0-19.0) para folato sérico, considerando puntos de corte más bajos o más altos, respectivamente; 5.0% (1.0-11.0) para B12 (6 estudios en cada análisis); y 1.9% (0.6-6.2) para B6 (1 estudio). En mujeres embarazadas, 5.0% (0.0-14.0) para folato sérico y 8.0% (2.0-16.0) para B12 (3 estudios en cada análisis) y en mujeres lactantes, estas prevalencias fueron de 18.0% (0.0-49.0) y 6.0% (0.0-20.0) para folato sérico y B12, respectivamente (3 estudios en cada análisis). La heterogeneidad en los metaanálisis globales fue significativa y, según el análisis de subgrupos, puede atribuirse a variables como la edad, la región geográfica, el período de tiempo realizado y el punto de corte adoptado para la deficiencia. El análisis temporal mostró una disminución en las tasas de deficiencia de folato en los tres grupos, sin embargo, tendencia creciente en las tasas de deficiencia de B12 en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil. **Conclusión:** Las tasas de deficiencia de vitaminas observadas en este estudio sugieren la necesidad de monitoreo e implementación de nuevos estudios, con el fin de representar un escenario más actual sobre las tasas de deficiencia de estas vitaminas para grupos de mujeres embarazadas y lactantes con el fin de apoyar futuras discusiones sobre la Necesidad de desarrollar políticas públicas orientadas a la prevención y / o tratamiento de las deficiencias de estas vitaminas en estos grupos específicos.

Palabras clave: Revisión Sistemática. Mujeres. Complejo Vitamínico B. Deficiencia de Vitamina B. Periodo Fértil. Embarazo. Lactancia. Enfermedades Carenciales. Brasil.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Estratégia de busca – <i>Medline</i> (Pubmed)	39
Tabela 2 –	Critérios de Elegibilidade	40
Tabela 3 –	Interpretação dos valores do índice de concordância Kappa (k)	41
Tabela 4 –	Características Gerais dos Estudos Incluídos	53
Tabela 5 –	Análise de subgrupos da prevalência de deficiência da Vitamina B12 para cada população incluída por região, idade, ano de coleta de dados e ponto de corte utilizado para deficiência utilizando o teste I^2 para heterogeneidade	61
Tabela 6 –	Análise de subgrupos da prevalência de deficiência do Folato sérico para cada população incluída por região, idade, ano de coleta de dados, fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico e ponto de corte utilizado para deficiência utilizando o teste I^2 para heterogeneidade	63
Tabela 7 –	Avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise	65
Tabela 8 –	Estratégia de busca – <i>Scopus</i>	106
Tabela 9 –	Estratégia de busca – <i>Embase</i>	106
Tabela 10 –	Estratégia de busca – <i>Web of science</i>	107
Tabela 11 –	Estratégia de busca – <i>SciELO Citation Index via Web of science</i>	107
Tabela 12 –	Estratégia de busca – Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)	107
Tabela 13 –	Estratégia de busca – Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME).....	107
Tabela 14 –	Questionário traduzido com as orientações para avaliação	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-MTHF	5-metiltetraidrofolato
95% IC	Intervalo de confiança
A4P	Ácido 4-piridóxido
AC	Acre
ACP	Proteína acil-carreadora
ATP	Trifosfato de adenosina
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CGAN	Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição
CLIA	Imunoensaio por quimioluminescência
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CoA	Coenzima A
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DF	Distrito Federal
DFE	Equivalentes de folato dietético
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRI	<i>Dietary reference intakes</i>
DTN	Defeitos no fechamento do tubo neural
ECLIA	Imunoensaio por eletroquimioluminescência
e-MEC	Cadastro Nacional de Cursos e Instituições de Educação Superior
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FH ₄	Ácido tetrahidrofólico
FI	Fator intrínseco
FNM	Flavina adenina mononucleotídeo
H ⁺	Hidrogênio
Hcy	Homocisteína
HoloTC	Holotranscobalamina
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISA	Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
k	Índice de concordância Kappa
MEC	Ministério da Educação

MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMA	Ácido metilmalônico
MS	Ministério da Saúde
NA	Ácido nicotínico
NAD	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidada
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida
NADP	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida
Nam	Nicotinamida
NE	Equivalentes de niacina
NMN	N1-metil-nicotinamida
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pará
PAISM	Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher
PE	Pernambuco
PL	Piridoxal
PLP	Piridoxal fosfato
PM	Piridoxamina
PMP	Piridoxamina fosfato
PN	Piridoxina
PNAISM	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PNDS	Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PR	Paraná
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido ribonucleico
RS	Rio Grande do Sul
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Transcobalamina
TCA	Ciclo do ácido carboxílico
ThDP	Tiamina difosfato

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REFERENCIAL TEÓRICO	16
1.1	Vitaminas	16
1.1.1	<u>Tiamina</u>	16
1.1.2	<u>Riboflavina</u>	18
1.1.3	<u>Niacina</u>	19
1.1.4	<u>Ácido Pantotênico</u>	22
1.1.5	<u>Vitamina B6</u>	23
1.1.6	<u>Biotina</u>	24
1.1.7	<u>Folato (Ácido Fólico)</u>	26
1.1.8	<u>Vitamina B12</u>	28
1.2	Saúde da mulher, fertilidade e vitaminas do complexo B	31
2	JUSTIFICATIVA	36
3	OBJETIVOS	37
3.1	Objetivo Geral	37
3.2	Objetivos Específicos	37
4	MÉTODOS	38
4.1	Desenho e população de estudo	38
4.2	Métodos de busca para identificação de estudos	38
4.3	Critérios de elegibilidade	40
4.3	Seleção de estudos	40
4.4	Extração de dados	42
4.5	Avaliação da qualidade e do risco de viés	42
4.6	Síntese de dados	43
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO: Artigo – Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise	44
5.1	Introdução	44
5.2	Métodos	46
5.2.1	<u>Estratégia de Busca</u>	46
5.2.2	<u>Critérios de elegibilidade</u>	47
5.2.3	<u>Seleção de estudos</u>	47

5.2.4	<u>Extração de dados</u>	48
5.2.5	<u>Avaliação da qualidade e do risco de viés</u>	48
5.2.6	<u>Síntese de dados</u>	49
5.3	Resultados	50
5.3.1	<u>Análise do risco de viés dos estudos</u>	64
5.4	Discussão	65
5.5	Recomendações para pesquisas futuras	70
5.6	Conclusão	71
5.7	Financiamento	72
5.8	Referências	72
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
	FINANCIAMENTO	81
	REFERÊNCIAS	82
	APÊNDICE A – Formulário de Registro do PROSPERO	88
	APÊNDICE B – Preprint do artigo do protocolo.....	96
	APÊNDICE C – Estratégias de Busca	106
	APÊNDICE D – Carta aos pesquisadores contactados das universidades públicas	109
	APÊNDICE E – Questionário JBI traduzido para avaliação da qualidade	110
	APÊNDICE F – Resumo dos principais achados e contribuições da pesquisa para divulgação nos meios de comunicação	111
	ANEXO A – Checklist PRISMA.....	113
	ANEXO B – Questionário JBI original para avaliação da qualidade	115

INTRODUÇÃO

As vitaminas tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), ácido pantotênico (vitamina B5), vitamina B6 (piridoxina), biotina (vitamina B7), ácido fólico (vitamina B9) e vitamina B12 (cobalamina) compõem o grupo de vitaminas denominado complexo B. São vitaminas hidrossolúveis e participam de sistemas enzimáticos essenciais no metabolismo energético de carboidratos, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. Por serem essenciais e solúveis em água, não são armazenadas no organismo de forma considerável, necessitando, portanto, consumo diário por meio da alimentação para manter suas concentrações adequadas. A deficiência de vitaminas pode ocasionar manifestações clínicas e ser fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis (GALLAGHER, 2012).

As concentrações de nutrientes corporais são dadas pelo balanço entre a sua ingestão e a sua excreção. No contexto da etiologia das carências nutricionais, o primeiro determinante é a quantidade de nutrientes presente nos alimentos que, por sua vez, é influenciada, principalmente, pela fertilidade do solo (teor de nutrientes essenciais para o desenvolvimento vegetal) e o clima. O segundo é a disponibilidade física do alimento e financeira do indivíduo/família, associadas às preferências/hábitos do consumidor e cultura alimentar da região. Logo, as diferentes características de solo, clima, cultura e desenvolvimento socioeconômico, características associadas à região geográfica, podem estar associadas a diferentes padrões de carências nutricionais (DE SOUZA; DA COSTA VILAS BOAS, 2002).

Alguns estudos sugerem a contribuição de fatores sociodemográficos, como sexo, raça/etnia, escolaridade e renda, além de características do estilo de vida (tabagismo, etilismo e atividade física), influenciando concentrações sanguíneas de nutrientes (ALMEIDA et al., 2008; FETT et al., 2009; GANJI; KAFI, 2003; PLANELL et al., 2003). Além disso, diferentes estágios da vida, delimitados por faixas etárias, possuem demandas específicas de micronutrientes e aqueles com maior demanda possuem maior risco de deficiência, como a gravidez e a lactação. Nessas fases há elevadas demandas metabólicas para a mulher e para o desenvolvimento da placenta e crescimento do feto (SALLY et al., 2018).

As vitaminas do complexo B possuem relação com a saúde reprodutiva e com a fertilidade feminina, em particular as vitaminas B9, B12 e B6. Na maioria dos casos, ocorrem deficiências simultâneas de mais de uma dessas vitaminas, devido às inter-relações em seus processos metabólicos, nos quais a deficiência de uma pode prejudicar a absorção e/ou metabolismo de outra. Essas hipovitaminoses estão associadas ao risco aumentado de resultados adversos para a mulher e para a criança, como anemia durante a gravidez,

mortalidade materna, parto prematuro e/ou bebês com baixo peso ao nascer, defeitos congênitos e problemas cognitivos (DARNTON-HILL, 2019; DARNTON-HILL; MKPARU, 2015; SALAM; DAS; BHUTTA, 2014; SWAMINATHAN; THOMAS; KURPAD, 2015). Também estão associadas ao risco aumentado de infertilidade devido a alterações hormonais que podem contribuir para a ausência de ovulação e irregularidades do ciclo menstrual (CHAVARRO et al., 2008; CUETO et al., 2015; DE LA CALLE et al., 2003; GASKINS; CHAVARRO, 2018).

No Brasil, os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2017-2018 mostraram que as vitaminas cujo consumo foi mais deficiente nas adolescentes (14 a 18 anos) foram as vitaminas A, piridoxina, vitamina D e E, e para mulheres adultas (19 a 59 anos) as mesmas vitaminas tiveram maiores deficiências, porém para este grupo somou-se a estas vitaminas a tiamina e riboflavina (IBGE, 2020).

Visto que as vitaminas do complexo B possuem influência na saúde das mulheres e sabendo que não existem pesquisas nacionais com dados sintetizados sobre a prevalência dessas vitaminas neste grupo em idade fértil, gestantes e lactantes, torna-se relevante conhecer o panorama atual referente às deficiências destas vitaminas na população feminina no Brasil, haja vista suas consequências para a sua saúde e a de seus filhos.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Vitaminas

As vitaminas fazem parte do grupo dos micronutrientes essenciais. São compostos orgânicos presentes nos alimentos em quantidades diminutas e, como normalmente não são sintetizadas pelo organismo em quantidades adequadas, com exceção da vitamina D, niacina (vitamina B3) e biotina (vitamina B7), devem ser ingeridas através da alimentação e/ou suplementação para suprir as necessidades fisiológicas. Participam dos processos fisiológicos, como manutenção, crescimento, desenvolvimento e reprodução e suas funções metabólicas são descritas nas seguintes categorias gerais: estabilizadores de membrana, hormônios, coenzimas e doadores e estabilizadores de hidrogênio (H⁺). Sua ausência ou insuficiência causa sintomas e síndromes específicas (DARNTON-HILL, 2019; GALLAGHER, 2012).

As vitaminas são divididas em dois grupos: as lipossolúveis que são as vitaminas A, D, E e K, e as hidrossolúveis, que são as vitaminas do complexo B e a vitamina C.

As vitaminas hidrossolúveis têm como uma das poucas características em comum, a solubilidade em água. Elas tendem a ser absorvidas por difusão simples quando consumidas em maior quantidade e por processos mediados por carreadores quando consumidas em menor quantidade. Em geral, as vitaminas hidrossolúveis não são armazenadas em quantidades suficientes pelo organismo e são facilmente excretadas pela urina, o que denota a importância de seu consumo regular para manter as reservas (GALLAGHER, 2012).

O complexo B é formado por 8 vitaminas: tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), ácido pantotênico (vitamina B5), vitamina B6 (piridoxina), biotina (vitamina B7), ácido fólico (vitamina B9) e vitamina B12 (cobalamina). Não possuem semelhança quanto a estrutura química, porém foram agrupadas devido a característica em comum de serem cofatores ou cossustratos essenciais de enzimas em reações metabólicas distribuídas por todo organismo (GALLAGHER, 2012; KENNEDY, 2016). As vitaminas do complexo B que estão intimamente ligadas a saúde reprodutiva e com a fertilidade feminina são: as vitaminas B6, B9 e B12.

1.1.1 Tiamina

A tiamina, também conhecida como vitamina B1, desempenha papéis importantes no metabolismo de carboidratos e na função neural. É absorvida no intestino delgado por difusão

simples quando em menor quantidade, e por difusão passiva quando está em doses mais elevadas. A tiamina é fosforilada em tiamina difosfato (ThDP), a forma metabolicamente ativa, constituindo cerca de 80% da tiamina total do corpo. A ThDP ativada é transportada para o fígado pela circulação portal, sendo cofator essencial em múltiplos complexos enzimáticos envolvidos no metabolismo de carboidratos e aminoácidos. Ela é essencial na descarboxilação oxidativa dos α -cetoácidos, inclusive no complexo piruvato desidrogenase onde ocorre a conversão oxidativa do piruvato em acetil-CoA que entra no ciclo do Ácido Cítrico (Ciclo de Krebs) para gerar energia. Além disso, é necessária no complexo α -cetoglutarato desidrogenase onde ocorre a conversão de α -cetoglutarato em succinil-CoA também no ciclo de Krebs. Além disso, atua como coenzima para a transcetolase, que é catalisadora da reação na via das pentoses-fosfato (AL-TAMIMI; HAUB, 2017; KERNS; ARUNDEL; CHAWLA, 2015; WHITFIELD et al., 2018).

A ingestão recomendada de tiamina é de 1,1 mg/dia para mulheres e aumenta para 1,4 mg/dia para gestantes e lactantes (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). Suas fontes são: carne de porco, miúdos (fígado e outras vísceras), grãos integrais e levedo. Também é encontrada em batatas e em algumas leguminosas, como: ervilhas e lentilhas, porém o cozimento prolongado de vegetais em água pode diminuir consideravelmente sua disponibilidade, por ser termossensível e hidrossolúvel (GALLAGHER, 2012; POLEGATO et al., 2019).

A deficiência de tiamina nos estágios iniciais é caracterizada por anorexia e perda de peso e de sintomas como: dispepsia, constipação, fraqueza nas pernas, músculos sensíveis na panturrilha, formigamento e dormência nas pernas e pulsação aumentada e palpitações. Em estágios mais avançados pode acarretar beribéri, com confusão mental, sarcopenia, edema (beribéri úmido), neuropatia periférica, taquicardia e cardiomegalia. Beribéri seco é associado à privação de energia e falta de atividade física, enquanto o beribéri úmido está relacionado a alta ingestão de carboidratos juntamente com exercício físico extenuante (GALLAGHER, 2012).

Alguns fatores de risco para deficiência de tiamina incluem o alcoolismo, desnutrição, obesidade, uso de diuréticos (principalmente a furosemida), presença de doença renal crônica em hemodiálise, diabetes mellitus com excreção urinária aumentada, neoplasias malignas, síndrome da imunodeficiência adquirida, hiperêmese gravídica e doenças e cirurgias do trato gastrointestinal, incluindo a cirurgia bariátrica (AL-TAMIMI; HAUB, 2017; POLEGATO et al., 2019). Sabendo que a tiamina está relacionado com as funções neurais, não se pode descartar a hipótese de deficiência dessa vitamina como causa de alteração do desenvolvimento cognitivo em crianças (DIAS et al., 2013).

O indicador de deficiência de tiamina mais utilizado é a concentração no sangue menor que 1,7 µg/dL, apesar de não ser um indicador sensível do estado nutricional. Um teste mais sensível e específico é a medida da atividade da transcetolase eritrocitária com ou sem adição de tiamina pirofosfato *in vivo*, uma vez que os eritrócitos são os primeiros a serem afetados no quadro de deficiência desta vitamina (CLARK, 2007; WIEGERT; CALIXTO-LIMA; COSTA, 2012).

1.1.2 Riboflavina

A riboflavina ou vitamina B2 é essencial para o metabolismo energético, especialmente no metabolismo de carboidratos, aminoácidos e lipídeos e possui propriedades antioxidantes. É absorvida na forma livre por um processo mediado por carreador que requer trifosfato de adenosina (ATP) no intestino delgado proximal. A ativação da riboflavina em suas coenzimas fisiologicamente importantes requer fosforilação dependente de ATP para produzir flavina adenina mononucleotídeo (FNM) pela enzima flavoquinase e depois a maior parte de FNM é convertida em flavina adenina dinucleotídeo (FAD) pela FAD-pirofosforilase. Esses processos são regulados pelos hormônios tireoidianos, adrenocorticotrófico e aldosterona (PINTO; ZEMPLINI, 2016; SAEDISOMEOLIA; ASHOORI, 2018). A riboflavina não é armazenada em nenhuma quantidade útil e por isso deve ser fornecida na dieta regularmente. A maior parte do excesso de riboflavina é excretada na urina. Contudo, a riboflavina livre também pode sofrer glicosilação no fígado e o metabólito glicosilado gerado é excretado (GALLAGHER, 2012).

A FNM e a FAD servem como grupo prostéticos de várias enzimas flavoproteínas. Participam como catalisadores de reações de oxirredução nas células e também funcionam como carreadores de hidrogênio na cadeia de transporte de elétrons. Por exemplo, o complexo I (NADH desidrogenase) e o complexo II (succinato desidrogenase) precisam de FMN e FAD, respectivamente, para sua ação e na oxidação inicial de ácido graxos onde a acil-CoA desidrogenase é dependente de FAD. A riboflavina também está envolvida no metabolismo de algumas vitaminas. A FNM é necessária para conversão de piridoxina (vitamina B6) na sua forma funcional. A FAD é necessária para biossíntese da niacina (vitamina B3) a partir do seu precursor, o aminoácido triptofano. A riboflavina também é necessária na conversão para a forma ativa do folato (GALLAGHER, 2012; SAEDISOMEOLIA; ASHOORI, 2018).

A ingestão recomendada de riboflavina para manter as reservas teciduais normais é de 1,1 mg/dia para mulheres e aumenta para 1,4 mg/dia em gestantes e ainda mais para lactantes que é de 1,6 mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). A riboflavina encontra-se

amplamente distribuída nos alimentos na forma ligada às proteínas como FNM e FAD. As melhores fontes são: carnes (principalmente miúdos), laticínios (leite e queijo), ovos e vegetais folhosos verdes. É estável quando aquecida, então somente uma quantidade muito pequena é perdida durante o cozimento e processamento dos alimentos, mas é destruída por álcalis ou pela exposição à irradiação ultravioleta, ou seja, é destruída pela exposição a luz solar (GALLAGHER, 2012; PINTO; ZEMPLINI, 2016).

Os sintomas clínicos de deficiência da riboflavina aparecem após vários meses de ingestão inadequada dessa vitamina. Os sintomas iniciais incluem: problemas visuais (fotofobia, lacrimejamento, coceira dos olhos e perda da acuidade visual), queimação e sensibilidade dos lábios, boca e língua. Se a privação persistir, alguns sintomas mais avançados aparecem como: fissuras labiais devido a lesões e inflamação dos lábios (queilose) e fissuras nos cantos da boca (estomatite angular), inflamação na língua e cavidade oral que fica com uma coloração arroxeado/magenta, dermatite seborreica das dobras nasolabiais, anemia e neuropatia periférica. Normalmente, a deficiência de riboflavina está associada a deficiência de outras vitaminas hidrossolúveis, principalmente tiamina e niacina. Alguns fatores de risco para essa deficiência incluem doença cardíaca congênita, alguns tipos de câncer, consumo excessivo de álcool, diabetes mellitus, doenças da tireoide, trauma e estresse (GALLAGHER, 2012; SAEDISOMEOLIA; ASHOORI, 2018).

O estado nutricional da riboflavina normalmente é determinado pela medida da riboflavina urinária e do coeficiente de ativação da glutathione redutase eritrocitária. A excreção urinária não é um método sensível, possui muitas limitações pois reflete o excesso de ingestão sobre a utilização pelos tecidos. Valores abaixo de 100µg/dL de riboflavina urinária sugerem deficiência. A medida do coeficiente de ativação da glutathione redutase eritrocitária é mais sensível pois expressa a proporção de atividade na presença e na ausência de FAD adicionado *in vitro*, e costuma ser usado como principal indicador funcional do status da riboflavina. Para a interpretação desse método, utiliza-se a seguinte diretriz: valor menor que 1,20 (menor que 20%) indica um status aceitável de riboflavina, valor entre 1,2 e 1,4 (entre 20% a 40%) indica status marginal e valor maior que 1,4 (maior que 40%) indica deficiência de riboflavina (CLARK, 2007; POWERS, 2003; WHO, 1998; WIEGERT; CALIXTO-LIMA; COSTA, 2012).

1.1.3 Niacina

Niacina, também conhecida como vitamina B3, é um termo genérico para ácido nicotínico (NA) e nicotinamida (Nam). Elas são componentes de duas coenzimas

biologicamente ativas e essenciais para a produção de energia e para o metabolismo, a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e sua análoga de fosfato, a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). A NADH e a NADPH são as formas reduzidas da NAD e NADP (GASPERI et al., 2019).

Nos seres humanos, a niacina pode ser obtida de fontes endógenas e exógenas. Pode ser sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano que é convertido em uma via de várias etapas, ocorrendo principalmente no fígado. Esse processo depende da quantidade ingerida de niacina e triptofano e também do estado nutricional de riboflavina (vitamina B2) e piridoxina (vitamina B6). Contudo, essa conversão não é muito eficiente visto que, em média, cada 60 mg de triptofano equivale a 1mg de niacina. A niacina é encontrada em alimentos de origem animal e vegetal. Nos alimentos de origem animal, em sua grande maioria, é encontrada na forma de NAD e NADPH, sendo necessária sua digestão para as formas absorvíveis, NA e Nam. Alguns alimentos de origem vegetal contêm niacina em complexos ligados com peptídeos pequenos e carboidratos que não são liberados na digestão. Essas formas também chamadas de niacitinas não estão biologicamente disponíveis pois as enzimas intestinais não conseguem liberar a niacina, porém, com um tratamento alcalino (hidrólise alcalina) ela pode se tornar biodisponível. A Nam e NA são absorvidas pelo estômago e no intestino delgado por difusão facilitada mediada por carreador, transportados no plasma em solução livre e absorvidas pela maioria dos tecidos por meio da difusão passiva (CHAWLA; KVARNBERG, 2014; GALLAGHER, 2012; GASPERI et al., 2019).

As coenzimas NAD e NADPH são carreadores de elétrons mais importantes das células e participam como substrato de mais de 200 enzimas para o metabolismo de carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos. O NAD promove principalmente a reação oxidativa e catabólica, enquanto o NADP geralmente conduz reações de redução e anabólicas. Reações dependentes de NAD estão envolvidas na respiração celular. O NAD oxidado (NAD^+) é necessário principalmente para o catabolismo, por exemplo, na quebra da glicose em piruvato via glicólise e na formação de acetil-CoA e seu subsequente catabolismo completo no ciclo do ácido cítrico, que gera equivalentes de redução de NADH que direcionam a produção de energia via cadeia respiratória nas mitocôndrias. Além disso, a redução de NAD^+ a NADH facilita a β -oxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias e várias enzimas necessárias para esse processo durante a lipólise também requerem NAD^+ como cofator. A produção de energia via catabolismo de aminoácidos também é mediada por enzimas que requerem NAD^+ como cofator. Já o NADPH é um cofator essencial para vias biossintéticas como, por exemplo, a síntese de ácidos graxos e

colesterol. NADH e NADPH também desempenham um papel central no metabolismo do etanol e de outros álcoois (GALLAGHER, 2012; KIRKLAND; MEYER-FICCA, 2018).

As recomendações nutricionais (*Dietary reference intakes* - DRI) da niacina são expressas em miligramas totais de niacina ou equivalentes de niacina (NE), calculados a partir do conteúdo pré-formado de niacina mais 1/60 do conteúdo de triptofano (MEYER-FICCA; KIRKLAND, 2016). As necessidades estão relacionadas à ingestão de energia devido à função da niacina nas reações de produção de energia no metabolismo. A ingestão recomendada de equivalentes de niacina (NE) é de 14 mg/dia para mulheres e aumenta para 18 mg/dia em gestantes e 17 mg/dia em lactantes (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). A niacina pré-formada é encontrada em quantidades significativas principalmente em carnes (principalmente bovina, frango e peixes) e amendoins. Apesar de leite e ovos serem pobres em niacina, eles são ótimas fontes de triptofano, consequentemente acabam fornecendo boa quantidade de niacina equivalente (GALLAGHER, 2012; MEYER-FICCA; KIRKLAND, 2016).

A deficiência de niacina em estágios iniciais acarreta sintomas como fraqueza muscular, anorexia, indigestão e erupções cutâneas. Se a deficiência persistir, passa para um quadro mais grave, uma doença chamada de pelagra, caracterizada pelos “3 D”: dermatite, demência e diarreia. Se não tratada, a pelagra pode causar a morte que seria o “4º D” (do inglês *death*) (KIRKLAND; MEYER-FICCA, 2018). Normalmente, pacientes com pelagra possuem sinais clínicos de deficiência de riboflavina também devido a inter-relações metabólicas dessas vitaminas. Certos grupos populacionais correm risco de deficiência de niacina, devido ao aumento da demanda de niacina decorrente do aumento do consumo metabólico de NAD, por exemplo, como observado em idosos e mulheres grávidas, ou pacientes com câncer submetidos a tratamentos que induziram danos ao DNA (ácido desoxirribonucleico), como radioterapia ou quimioterapia. Também fazem parte do grupo de risco, os indivíduos desnutridos, alcoólatras, com cirrose hepática ou com distúrbios de má absorção, como a Doença de Crohn (GASPERI et al., 2019; KIRKLAND; MEYER-FICCA, 2018).

Os indicadores usados para estimar o estado nutricional da niacina são: análise da concentração plasmática ou eritrocitário da niacina ou pela avaliação de seus metabólitos no plasma ou urina, principalmente da medida da excreção urinária de N1-metil-nicotinamida (NMN) que é o principal metabólito de niacina excretado pela urina. Este último é o método mais utilizado. A deficiência de niacina é diagnosticada quando as concentrações urinárias de NMN são inferiores a 5,8 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ (CLARK, 2007; WHO, 1998).

1.1.4 Ácido Pantotênico

O ácido pantotênico, também conhecido como vitamina B5, é precursor da coenzima A (CoA) e está presente nos alimentos na forma de CoA ou proteína acil-carreador (ACP). Para sua absorção, ocorre uma hidrólise em fosfopanteteína e ocorre a conversão em ácido pantotênico. É absorvido no jejuno por difusão ativa ou transporte passivo, transportado na forma livre em solução no plasma e captado pelos eritrócitos que carregam a maior parte da vitamina no sangue. Dentro da célula, é convertida em CoA que é a forma predominante na maioria dos tecidos. Todos os tecidos são capazes de sintetizar CoA a partir do ácido pantotênico. A CoA e a ACP são degradadas para produzir ácido pantotênico livre e outros metabólitos e a vitamina é excretada na sua forma livre na urina (GALLAGHER, 2012; SPRY; KIRK; SALIBA, 2008). Como a maior parte está retida nos eritrócitos na forma de CoA, não há testes funcionais para sua avaliação nutricional, sendo a excreção urinária o indicador mais confiável, mesmo com variações devido a sua relação com a ingestão dietética (WIEGERT; CALIXTO-LIMA; COSTA, 2012).

A CoA é essencial na formação de acetil-CoA que participa do ciclo do ácido carboxílico (TCA) para gerar energia. Também é necessária para a síntese de ácidos graxos, colesterol e acetilação de álcoois, aminas e aminoácidos (KELLY, 2011).

O ácido pantotênico tem a sua ingestão diária recomendada de 5 mg/dia para mulheres, para gestantes aumenta para 6 mg/dia e em lactantes para 7 mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). O ácido pantotênico está amplamente presente nos alimentos, como: carnes (principalmente fígado e coração), gema de ovos, cogumelos, abacate, brócolis, couve flor, leite e batata doce. A sua deficiência pode afetar a síntese de lipídeos e a produção de energia, mas por ser uma vitamina presente em quase todos os alimentos, a sua deficiência é muito rara, observada apenas em casos de indivíduos gravemente desnutridos (CHAWLA; KVARNBERG, 2014; GALLAGHER, 2012).

Os indicadores usados para estimar o estado nutricional do ácido pantotênico são: a excreção urinária e concentrações sanguíneas totais. A taxa de excreção de ácido pantotênico reflete a ingestão dietética, sendo o método mais confiável. Concentração de ácido pantotênico na urina inferior a 1 mg/dia, em adultos, indica um estado nutricional inadequado desta vitamina. O valor menor que 1 $\mu\text{mol/L}$ é considerado baixa concentração de ácido pantotênico (CLARK, 2007; WHO, 1998).

1.1.5 Vitamina B6

A vitamina B6 é um nome genérico que inclui três diferentes derivados de 2-metil-3,5-di-hidroximetilpiridina, são eles: piridoxina (PN), piridoxal (PL) e piridoxamina (PM), sendo um derivado do álcool, aldeído e amina, respectivamente. Todos os três compostos são convertidos para a forma de coenzima que é metabolicamente ativa, o piridoxal fosfato (PLP) (UELAND et al., 2016).

Sua absorção ocorre por difusão passiva das formas não fosforiladas (PN, PL e PM) pelo intestino, principalmente no íleo e no jejuno. A absorção é impulsionada pela fosforilação para formar PLP e piridoxamina fosfato (PMP) e então ocorre a ligação proteica desses metabólitos na mucosa intestinal e no sangue. A maior parte da vitamina B6 não fosforilada absorvida é entregue ao fígado através da circulação portal onde ocorre a conversão para forma fosforilada pelas flavoenzimas hepáticas. A forma que predomina no sangue é a PLP, sendo a maior parte proveniente do metabolismo hepático e estão ligadas à albumina na circulação. Também são encontradas PN livres na circulação. Contudo, para serem captadas pelas células, o PLP deve ser desfosforilado em PL. Nessa captação celular, o PL é novamente fosforilado em PLP e PMP e são ligados a proteínas. São encontradas no fígado, cérebro, rins, baço e músculo, sendo este último o maior depósito, com cerca de 80 a 90% do total do estoque do corpo. No fígado, a PLP é desfosforilada e catabolizada através da oxidação do PL em ácido 4-piridóxico (A4P) e outros metabólitos inativos que são excretados pela urina (BOWLING, 2011; UELAND et al., 2016).

A PLP é a forma metabolicamente ativa e é coenzima para numerosas enzimas no organismo. A maioria das enzimas dependentes de PLP estão envolvidas no metabolismo dos aminoácidos. Também possui funções no metabolismo de glicogênio, esfingolipídios, do grupo prostético heme e esteroides. Possui papel importante na biossíntese de neurotransmissores, como: serotonina, epinefrina, norepinefrina e ácido γ -amino-butírico. Além disso, é necessária na conversão metabólica de triptofano em niacina, na gliconeogênese, na biossíntese de esfingolipídios nas células nervosas e na modulação de receptores de hormônios esteroides (BOWLING, 2011; STOVER; FIELD, 2015; UELAND et al., 2015).

A vitamina B6 tem a sua ingestão diária recomendada de 1,2 mg/dia para mulheres de 14 a 18 anos, de 1,3 mg/dia para mulheres de 19 anos até 50 anos e de 1,5 mg/dia para mulheres de 51 anos em diante. Para gestantes, essa recomendação aumenta para 1,9 mg/dia e em lactantes para 2,0 mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). A vitamina B6 é encontrada em muitos alimentos, possui maiores concentrações nas carnes (principalmente miúdos),

peixes, grãos integrais, vegetais e nozes. A vitamina B6 encontrada nos alimentos de origem animal é normalmente a PLP que possui maior biodisponibilidade. As fontes vegetais, em geral, possuem a PN glicosilada e com isso possui baixa biodisponibilidade devido à necessidade de hidrólise no intestino (CLAYTON, 2006; STOVER; FIELD, 2015).

A deficiência da vitamina B6 leva a anormalidades metabólicas que resultam na baixa produção de PLP que pode causar manifestações neurológicas com sintomas clínicos como: fraqueza, insônia, depressão, nervosismo e resposta imune prejudicada. Em casos mais graves pode causar convulsões e neuropatia periférica. Como a vitamina B6 está amplamente distribuída nos alimentos, a ocorrência da deficiência da vitamina B6 é rara, porém, algumas condições podem gerar sua deficiência, como, a doença celíaca com má absorção e a diálise renal (GALLAGHER, 2012; STOVER; FIELD, 2015).

A vitamina B6 é um cofator essencial de enzimas que participam das principais vias metabólicas do folato e homocisteína, logo sua deficiência pode acarretar em uma deficiência também de folato e no aumento da homocisteína, o que está associado ao maior risco de desfechos negativos na gestação, como os defeitos do tubo neural, malformações cardíacas fetais, abortos e também com problemas na ovulação o que poderia ocasionar uma infertilidade na mulher (BUHLING; GRAJECKI, 2013).

O diagnóstico de deficiência de vitamina B6 é feito principalmente através de dois testes bioquímicos: excreção urinária de 24 horas do ácido 4-piridóxido (A4P) e concentrações plasmáticas de PLP. Como a forma predominante no sangue de vitamina B6 é o PLP, o teste para avaliar as concentrações plasmáticas do PLP é um bom indicador para indicar as reservas corporais de B6. Valores de PLP plasmático inferiores a 20nmol/L indicam uma deficiência desta vitamina (STOVER; FIELD, 2015). O método que utiliza a concentração de A4P excretado na urina reflete a PLP oxidada nos tecidos e com isso responde de maneira rápida a baixa ingestão alimentar o que o torna um método sensível. Uma concentração de A4P na urina maior que 3 μmol /dia sugere status adequado desta vitamina (CLARK, 2007; WHO, 1998).

1.1.6 Biotina

A biotina (vitamina B7) é uma vitamina que participa nas reações de carboxilação do metabolismo. O ser humano não pode sintetizá-la e por isso deve obtê-la através da alimentação. Está presente nos alimentos associada às proteínas. Através da digestão proteolítica, é liberada na forma de biotina livre, biotina ou peptídeo biotina, esses dois últimos sofrem a quebra em biotina livre pela enzima responsável, a biotinidase pancreática ou intestinal. A biotina livre é

absorvida no intestino delgado por difusão mediada por carreador específico, é transportada no plasma principalmente como biotina livre e é levada para dentro das células por um processo mediado por um carreador específico. Quantidades menores de biotina também podem ser absorvidas pelo cólon facilitando a utilização da vitamina produzida pela microflora intestinal. A vitamina é excretada na urina na forma do metabólito 3-hidroxiisovalerato (GALLAGHER, 2012; WHO, 1998).

A biotina atua como cofator para 4 carboxilases, que participam no metabolismo intermediário da gliconeogênese, síntese de ácidos graxos e catabolismo de aminoácidos, são elas: piruvato carboxilase, acetil CoA carboxilase, propionil CoA carboxilase e 3-metilcrotonil-CoA carboxilase. A participação da biotina em diversos metabolismos a relaciona com outras vitaminas do complexo B que também participam desses metabolismos, como ácido fólico, ácido pantotênico e vitamina B12 (GALLAGHER, 2012; SAID, 2011; WHO, 1998).

A ingestão diária recomendada de biotina é de 25 µg/dia para mulheres de 14 a 18 anos, 30 µg/dia para mulheres a partir de 19 anos e gestantes, e 35 µg/dia para lactantes (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). Encontra-se amplamente distribuída nos alimentos, sendo amendoins, amêndoas, proteína de soja, ovos, iogurte e leite sem gordura boas fontes de biotina. Bactérias intestinais também podem contribuir com quantidades apreciáveis de biotina. Sua deficiência simples é muito rara, porém alguns grupos têm risco um pouco maior dessa hipovitaminose, como: indivíduos com distúrbios gastrointestinais (por exemplo, doenças intestinais inflamatórias e acloridria), alcoólatras, mulheres grávidas e lactantes. A deficiência de biotina pode se manifestar com sintomas como alopecia, unhas quebradiças e dermatites, particularmente envolvendo a face. Os pacientes também podem sofrer mialgias, parestesias, alterações do estado mental e paralisia (DIBAISE; TARLETON, 2019; GALLAGHER, 2012).

Os indicadores utilizados para estimar a concentração de biotina são a excreção urinária de biotina e de 3-hidroxiisovalerato e a concentração de biotina no sangue. A excreção de 3-hidroxiisovalerato reflete inversamente a atividade da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase (que está envolvido no metabolismo da leucina), sendo este um indicador precoce e sensível da deficiência de biotina, porém não possui ponte de corte, apenas nota-se um aumento anormal deste metabólito. Quanto aos outros métodos, a concentração urinária inferior a 6 mcg/dia e concentrações de biotina no sangue total ou sérica inferiores a 200 pg/mL indicam uma deficiência de biotina (CLARK, 2007; WHO, 1998).

1.1.7 Folato (Ácido Fólico)

O folato é um descritor genérico para uma família de compostos estruturalmente relacionados que compartilham um núcleo comum de ácido pteroilmonoglutâmico (ácido fólico). Seu composto reduzido, o ácido tetrahidrofólico (FH₄) funciona metabolicamente como carreador para componentes de carbonos simples (CHAN; BAILEY; O'CONNOR, 2013; STANGER, 2005).

Os folatos dietéticos são absorvidos apenas nas suas formas de monoglutamato. Nos alimentos, o folato é encontrado principalmente na forma de poliglutamato, que deve ser hidrolisado na forma de monoglutamato antes da absorção. Esta ocorre por transporte ativo no jejuno ou por difusão passiva quando é ingerida em grandes quantidades. O folato captado pelas células intestinais é reduzido para a sua forma FH₄, que pode ser já transferido para circulação ou ser convertido em 5-metil-FH₄ antes de entrar na circulação sanguínea. Os derivados de monoglutamatos encontrados no plasma são captados pelas células. No meio intracelular, esse FH₄ é metilado em 5-metil-FH₄. Além disso, existe mais uma conversão para forma de poliglutamatos antes de entrar no fígado, esta conversão é essencial para a retenção de folato nas células e para a sua utilização no metabolismo de um carbono. Neste órgão, encontra-se cerca de metade do estoque corporal, sendo este o principal depósito de folato, na forma de poliglutamatos de 5-metil- FH₄ e 10-formil-FH₄. Tecidos com alta taxa de divisão celular tendem a ter altas concentrações de 10-formil-FH₄ e em tecidos com baixa taxa de divisão celular, predomina o 5-metil-FH₄ (EBARA, 2017; GALLAGHER, 2012).

Os compostos de FH₄ e seus componentes ligados funcionam como coenzimas em diversas reações de síntese no metabolismo de aminoácidos e nucleotídeos pela doação ou aceção de unidades de carbono simples, como por exemplo: síntese de purinas e pirimidinas que são componentes essenciais para a síntese e reparação de DNA e RNA (EBARA, 2017; SIJILMASSI, 2019). O FH₄ fornece grupos metil do 5-metil- FH₄ para a síntese de metionina a partir de homocisteína (Hcy), esse processo requer vitamina B12 para a incorporação desse grupo metil do 5-metil-FH₄ na homocisteína (CHAN; BAILEY; O'CONNOR, 2013). O folato também é importante para a maturação e formação de glóbulos vermelhos e brancos na medula óssea, além de ser um carreador de carbono simples na formação do grupo prostético heme (GALLAGHER, 2012).

O folato tem as suas DRIs expressas como equivalentes de folato dietético (DFE) que leva em consideração as diferenças na biodisponibilidade dos folatos existentes. Um DFE equivale a 1µg de folato alimentar ou 0,6µg de ácido fólico de alimento fortificado ou 0,5µg de

ácido fólico sintético, consumido como suplemento tomado com o estômago vazio (PADOVANI et al., 2006). A ingestão recomendada de DFE é de 400µg para mulheres em geral. Esse valor aumenta para 500µg em lactantes e para 600µg em grávidas e mulheres que desejam engravidar (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). Os folatos existem em alimentos de origem animal e vegetal principalmente como 5-metil- FH₄ e 10-formil-FH₄. As melhores fontes de folatos são: vísceras, cogumelos, vegetais folhosos verdes (espinafre, brócolis e aspargo), feijões, carne bovina magra, batatas, suco de laranja e cereais fortificados. As formas reduzidas do folato são facilmente oxidadas. O folato não é estável ao calor e por isso o processamento de alimentos a temperaturas elevadas resulta em perdas consideráveis de ácido fólico. Durante o armazenamento e cocção dos alimentos também ocorre perdas significantes, variando de 50 a 90% de folato (GALLAGHER, 2012; SANTOS; PEREIRA, 2007).

A deficiência de folato acarreta uma biossíntese prejudicada do DNA e RNA e consequentemente reduzindo a divisão celular. Também acarreta uma hiperhomocisteinemia que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os sinais iniciais da deficiência são a hipersegmentação nuclear dos leucócitos polimorfonucleares circulantes, anemia megaloblástica e fraqueza generalizada, depressão e polineuropatia. Ainda pode incluir lesões dermatológicas e crescimento prejudicado (CHAN; BAILEY; O'CONNOR, 2013; GALLAGHER, 2012).

A deficiência de folato é um dos principais fatores de risco para defeitos no fechamento do tubo neural (DTN), principalmente anencefalia e espinha bífida. Estes DTN são malformações que envolvem a estrutura embrionária (tubo neural) que dará origem ao cérebro e a medula espinhal. Na anencefalia, a parte superior do tubo neural não se fecha, o que resulta na ausência de cérebro. Normalmente, nestas gestações ocorrem abortos espontâneos e nos casos dos nascidos vivos, os bebês vão a óbito em poucas horas ou dias após o parto. Já na espinha bífida, a parte inferior do tubo neural que não se fecha, o que causa danos significativos na medula, mesmo após cirurgia para correção, as lesões nervosas são permanentes e podem causar paralisias de membros inferiores e de diversos órgãos, além de afetar o desenvolvimento cognitivo. Os DTN ocorrem na fase inicial do desenvolvimento fetal, entre a terceira e a quinta semana de gestação. A sintomatologia depende da localização e extensão da lesão. Casos mais graves, podem levar à opção de interrupção médica da gravidez (SANTOS; PEREIRA, 2007; VALENTIN et al., 2018).

A sua suplementação é indicada para mulheres grávidas, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, e até mesmo antes de engravidar. Além disso, participa do processo de multiplicação celular que é imprescindível para o aumento de eritrócitos,

alargamento do útero para um crescimento adequado da placenta e do feto. As gestantes são propensas a desenvolver deficiência de folato, provavelmente, devido ao aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal e tecidos maternos. Assim, nota-se a importância do folato, especialmente em mulheres em idade reprodutiva e gestantes. (SANTOS; PEREIRA, 2007; TALAULIKAR; ARULKUMARAN, 2011; VALENTIN et al., 2018). Sua deficiência é importante em termos de saúde pública, tanto que no Brasil, a fortificação de ácido fólico em farinhas de trigo e de milho é obrigatória tendo sido implementada pela RDC nº 344/2002 e posteriormente atualizada pela RDC nº 150/2017, que dispõe que estas farinhas devem conter, até o vencimento do prazo de validade, de 140µg a 220µg de ácido fólico por 100g (BRASIL, 2002, 2017).

De acordo com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS), entre os anos de 2010 e 2019 foram notificados 13.327 casos de defeitos de tubo neural ao nascimento no Brasil com prevalência de 4,57/10 mil nascidos vivos, com destaque para as regiões Sudeste (5.478 casos e 4,77/10 mil nascidos vivos) e Nordeste (3.886 casos e 4,70/10 mil nascidos vivos) (BRASIL, 2021). Estudos mostram que houve redução na prevalência de DTN no Brasil após a fortificação obrigatória das farinhas de trigo e milho com ácido fólico. Tais resultados sugerem efeito positivo dessa política nacional (FUJIMORI et al., 2013; RODRIGUES, 2014).

A concentração sérica de folato reflete o status e a ingestão recentes de folato, porém não existe um consenso claro sobre o valor que indicaria deficiência. Em geral, concentração abaixo de 7 nmol/L (3 ng/mL) é indicativo de deficiência de folato, sendo alto o risco de anemia megaloblástica. A concentração de folato eritrocitário reflete o status do folato no tecido durante a vida útil dos eritrócitos, cerca de 120 dias, portanto, é considerado um indicador do status do folato em longo prazo e retrata melhor a condição nutricional do folato comparado a sua concentração sérica. Concentração de folato eritrocitário abaixo de 340 nmol/L (150 ng/mL) é considerada deficiência clínica de folato (DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014).

1.1.8 Vitamina B12

O termo vitamina B12 refere-se à família dos compostos de cobalamina que consistem em uma molécula corrina com cobalto no centro desta molécula. Existem os grupos análogos que exercem atividade de vitamina B12, como hidroxicobalamina, cianocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina, nitritocobalamina, e aquacobalamina, sendo os dois primeiros os mais ativos biologicamente (GALLAGHER, 2012; KRÄUTLER; HERRMANN; OBEID, 2011; KUMAR, 2014).

A vitamina B12 está ligada às proteínas dos alimentos e deve ser liberada antes que a vitamina possa ser absorvida. Isto ocorre no estômago através da ação do ácido gástrico e enzimas proteolíticas, mais especificamente a pepsina. Ainda no estômago, a cobalamina se associa à cobalofilina, uma proteína ligadora R e move-se para o intestino delgado, onde essas proteínas R são hidrolisadas e a vitamina B12 livre é capturada pelo fator intrínseco (FI), que é uma proteína ligadora específica para B12 produzida no estômago. A maior parte é absorvida por transporte ativo dependente de FI e apenas 1% pode ser absorvido pela difusão simples. A ligação da vitamina B12 ao FI forma na mucosa um complexo responsável pelo transporte da vitamina B12 para os enterócitos no íleo terminal, onde se adere a receptores específicos das células epiteliais e a vitamina B12 é absorvida e ligada as proteínas plasmáticas R conhecidas como transcobalaminas (TC): TCI, TCII e TCIII. A TCII é a principal transportadora das cobalaminas recém-absorvidas, o complexo TC-vitamina B12 é liberado na circulação portal e é distribuído para as células que expressam receptores TC específicos, os quais internalizam a vitamina na forma deste complexo. Ocorre a degradação lisossômica das TC, a vitamina livre é liberada e se liga às enzimas dependentes de vitamina B12 (GALLAGHER, 2012; KRÄUTLER; HERRMANN; OBEID, 2011; PANIZ et al., 2005). O fígado contém a maior parte da cobalamina do corpo, armazenada em quantidades apreciáveis em indivíduos adequadamente nutridos. Calcula-se que cerca de 2000 a 3000 µg de cobalamina sejam armazenadas pelo fígado, principalmente na forma de adenosilcobalamina (GALLAGHER, 2012; KRÄUTLER; HERRMANN; OBEID, 2011).

A vitamina B12, na forma de adenosilcobalamina e metilcobalamina, funciona como um cofator para duas enzimas, a metionina sintase e metilmalonil-CoA mutase. A enzima metionina sintase necessita de vitamina B12 na forma de metilcobalamina para catalisar a conversão de homocisteína em metionina por transferência de um grupo metil a partir de 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) que participa da via de síntese de purina e pirimidina. Na forma de adenosilcobalamina, a vitamina B12 também é necessária para a enzima metilmalonil-CoA mutase, que converte metilmalonil-CoA em succinil-CoA, um dos passos para a obtenção de energia através da formação de ATP no ciclo de Krebs, na oxidação de ácidos graxos e no catabolismo de aminoácidos cetogênicos. Sendo assim, a vitamina B12 é importante para a síntese de DNA, participando da síntese e metilação de proteínas e impedindo o acúmulo de homocisteína (ALLEN, 2012; PANIZ et al., 2005).

A vitamina B12 tem sua ingestão diária recomendada de 2,4 µg/dia para mulheres. Esse valor aumenta para gestantes, 2,6µg/dia e em lactantes para 2,8 µg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). A vitamina B12 é sintetizada pelas bactérias no cólon, mas como elas estão

localizadas abaixo do íleo, esta vitamina não consegue ser absorvida através dessa fonte. Logo, deve ser proveniente da alimentação. Ela é encontrada naturalmente apenas em alimentos de origem animal, como leites, carnes (principalmente fígado, rim e músculo), ovos, queijos e peixes. Alimentos de origem vegetal possuem pouquíssima quantidade desta vitamina e somente devido a uma possível contaminação cruzada ou síntese bacteriana. Pessoas que seguem dietas vegetarianas estritas, em médio prazo, frequentemente apresentam deficiência de vitamina B12, a menos que tomem suplementos ou alimentos fortificados. O mesmo ocorre para pessoas que possuem acesso limitado a alimentos de origem animal. Como forma de prevenção, a fortificação com vitamina B12 das farinhas é cada vez mais recomendada nos países em desenvolvimento (ALLEN, 2008; GALLAGHER, 2012). Devido ao fato da vitamina B12 ser encontrada nos alimentos ligada a proteínas, é bastante termoestável. Cerca de 70% da sua atividade se mantém durante o cozimento dos alimentos, porém pode ser decomposta pela ação da luz e dos álcalis. Também, durante a pasteurização do leite, quantidade apreciável pode ser perdida (GALLAGHER, 2012; PANIZ et al., 2005).

A deficiência de vitamina B12 interfere na síntese de DNA, prejudicando a divisão celular, principalmente, nas células de divisão rápida, da medula óssea e da mucosa intestinal. Com isso, a mitose das células pode ser afetada e células anormalmente grandes são formadas, o que caracteriza a anemia megaloblástica. Também podem ocorrer anormalidades neurológicas após o aparecimento da anemia, como a tríade, fraqueza, glossite e parestesia. Ainda pode acarretar déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e depressão, e danos permanentes se a deficiência persistir (ALLEN, 2012; PANIZ et al., 2005).

A deficiência de vitamina B12 em gestantes aumenta o risco de malformação fetal, podendo levar a defeitos no tubo neural e constituindo-se numa das mais comuns alterações congênitas. Em lactantes, pode ocasionar problemas ao bebê como atraso no desenvolvimento, hipotonia, ataxia e anemia. Mulheres com risco ou com deficiência conhecida devem ser suplementadas com vitamina B12 durante a gravidez e/ou durante a amamentação (LANGAN; GOODBRED, 2017; PANIZ et al., 2005).

A medida da concentração sérica de B12 é o teste mais utilizado para verificar o estado nutricional dessa vitamina, devido ao seu baixo custo, sendo, inclusive, amplamente usado em estudos epidemiológicos. Valores séricos de B12 menores do que 200 pg/mL denotam deficiência em todas as idades. Porém, este indicador é influenciado diretamente pelas concentrações das transcobalaminas, sendo um indicador pobre das concentrações reais que estão disponíveis para absorção pelas células, podendo mascarar deficiências subclínicas. Uma vez que a deficiência de vitamina B12 impede a reação de metilação do metilmalonil-CoA em

succinil-CoA, desviando o substrato para a formação de ácido metilmalônico (MMA), há aumento das concentrações de MMA sanguíneo e urinário. Dessa forma, a medida das concentrações sanguíneas do metabólito MMA é considerado um bom teste para verificar o estado nutricional da vitamina B12. Concentrações normais de MMA variam de 0,08 a 0,56 $\mu\text{mol/L}$. O MMA sanguíneo pode estar aumentado em outras situações, como por exemplo, na insuficiência renal, não sendo, portanto, um exame específico (DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014; WHO, 1998).

Como a deficiência de B12 interfere na reação de metilação ou remetilação da homocisteína a qual fica prejudicada causando hiperhomocisteinemia, o teste que avalia a concentração de homocisteína no sangue também seria um ótimo indicador para esta deficiência. A hiperhomocisteinemia não é indicador específico para deficiência de B12, pois a mesma situação ocorre na deficiência de ácido fólico. Estes dois últimos testes são métodos mais caros e não tão específicos, e deveriam ser feitos em conjunto, motivo pelo qual muitas vezes não são viáveis e acabam não sendo utilizados (CLARK, 2007; DEVALIA; HAMILTON; MOLLOY, 2014; LANGAN; ZAWISTOSKI, 2011; PANIZ et al., 2005). Nenhum marcador laboratorial isolado é adequado para a avaliação do status de B12 em todos os indivíduos. Para reduzir o número de indivíduos que podem ser negligenciados pela utilização de apenas uma medida, o ideal é a utilização de vários marcadores para o diagnóstico mais assertivo, evitando assim, possível comprometimento neurológico (HARRINGTON, 2017).

1.2 Saúde da mulher, fertilidade e vitaminas do complexo B

A menarca é um indicador de maturação no desenvolvimento da mulher e marca o início do período fértil. Nesta fase da vida ocorrem mudanças no corpo para a partir deste momento estarem aptas à reprodução, como a maturação sexual, maior produção hormonal, principalmente estrogênio e progesterona, aumento dos ovários e útero. No Brasil, ocorre, em média, aos doze anos e seis meses, podendo variar de nove a quinze anos de idade (BRASIL, 2008; STANG; LARSON, 2012). O climatério é a fase de transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo da vida da mulher, em que ocorre a diminuição de cerca de 60% da produção de estrogênio. O grande marco dessa fase é a menopausa que corresponde ao último período menstrual, esta somente é reconhecida após passados doze meses da sua ocorrência, e que sinaliza o final do período fértil. Ocorre normalmente entre 48 e 50 anos de idade (BRASIL, 2011; DODD, 2012). Em termos de idade, segundo a OMS, o período fértil das mulheres é

compreendido entre as idades de 15 a 49 anos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a idade reprodutiva da mulheres é compreendida entre 10 e 49 anos (BRASIL, 2011).

O estado nutricional reflete o grau no qual as necessidades fisiológicas dos nutrientes estão sendo alcançadas, ou seja, a relação entre o consumo de alimentos e as necessidades nutricionais do indivíduo (MARCHIONI; SLATER; FISBERG, 2004). Se estas não são alcançadas, ocorrem as deficiências nutricionais, que podem atingir todas as idades. Entretanto, há estágios da vida de maior risco, em que há aumento de necessidades, como a gravidez e lactação, bem como em lactentes, crianças e adolescentes (SALAM; DAS; BHUTTA, 2014; SWAMINATHAN; THOMAS; KURPAD, 2015).

A demanda de micronutrientes aumenta durante a gravidez, para atender à intensa diferenciação celular e o crescimento da placenta, de outros tecidos maternos e do feto e, com isso, são necessárias alterações na ingestão alimentar materna para atender estas novas necessidades e manter a saúde materna e fetal, evitando desfechos desfavoráveis (SALLY et al., 2018).

A assistência nutricional pré-natal pode identificar mulheres com deficiências nutricionais pré-gestacionais, que, se não identificadas, podem se exacerbar frente às necessidades nutricionais elevadas deste período. As intervenções preconcepção estão associadas a melhores desfechos maternos, perinatais e neonatais. Dietas de baixa qualidade antes da gravidez podem contribuir para defeitos congênitos (principalmente fendas labiais e palatinas e defeitos no tubo neural), restrição de crescimento intrauterino, afetando o peso ao nascer e chances de sobrevivência do lactente (NUNN et al., 2019; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2011; SWAMINATHAN; THOMAS; KURPAD, 2015).

Apesar de todas as vitaminas do complexo B serem essenciais e suas deficiências poderem causar diversos problemas a saúde, como mostrado na seção anterior, quando analisamos como público alvo a saúde da mulher, as vitaminas que se destacam e que possuem evidências dessa relação são a vitamina B6, ácido fólico e piridoxina.

Estas vitaminas estão intimamente ligadas à fertilidade feminina. Alguns estudos demonstram que o uso de suplementos de vitaminas do complexo B está associado reduz o risco de infertilidade devido à anovulação e a ciclos menstruais curtos e irregulares. Sugere-se que o ácido fólico seja a principal vitamina responsável por essa associação. Logo, a suplementação preconcepção aumentaria a chances de uma mulher engravidar e de ter uma gravidez sem intercorrências e a termo (CHAVARRO et al., 2008; CUETO et al., 2015; GASKINS; CHAVARRO, 2018).

Um estudo mostrou que mulheres com concentrações séricas mais altas de folato e vitamina B12 tiveram maior probabilidade de sucesso reprodutivo, tendo efeitos favoráveis na manutenção da gravidez após o implante através da tecnologia de reprodução assistida e também houve um aumento da chance de nascidos vivos (GASKINS et al., 2015). Outro estudo realizado com mulheres saudáveis e em idade reprodutiva demonstrou que a maior ingestão de folato sintético na dieta foi significativamente associada a concentrações mais altas de progesterona na fase lútea do ciclo menstrual e risco reduzido de anovulação (GASKINS et al., 2012).

Levando em consideração que o metabolismo da homocisteína está intimamente ligada ao metabolismo do ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 (a homocisteína, que resulta do metabolismo da metionina tem dois destinos metabólicos possíveis: a via de remetilação que é dependente de vitamina B12 e ácido fólico e a via da transulfuração que é dependente de vitamina B6), a deficiência destas vitaminas pode ocasionar concentração sanguínea elevada de homocisteína (hiperhomocisteinemia) (ALMEIDA et al., 2008; DE LA CALLE et al., 2003). A hiperhomocisteinemia é um fator de risco para doenças oclusivas vasculares, além de estar associada ao aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares. Particularmente em mulheres, tem sido correlacionada ao maior risco de desfechos adversos na gestação, como os defeitos do tubo neural, malformações cardíacas fetais, abortos recorrentes e pré-eclâmpsia (ALMEIDA et al., 2008; BUHLING; GRAJECKI, 2013). Também foi associada à anovulação esporádica e alterações hormonais que podem ser indicativas de função ovulatória prejudicada (DE LA CALLE et al., 2003).

Altas concentrações de homocisteína em mulheres saudáveis com concentrações adequadas de folato podem afetar o ciclo ovulatório, o que tem implicações tanto na qualidade de vida quanto na fertilidade, sugerindo que a homocisteína pode influenciar diretamente o ciclo menstrual (MICHELS et al., 2017).

Um estudo com mulheres com síndrome dos ovários policísticos mostrou que aquelas com hiperhomocisteinemia, que receberam suplementação de ácido fólico, tiveram redução da concentração de homocisteína. Esta síndrome ocorre em mulheres em idade reprodutiva e pode acarretar resistência à insulina e infertilidade (KAZEROONI et al., 2008).

Estes estudos destacam o potencial papel benéfico da suplementação do ácido fólico, vitamina B6 e B12 na fertilidade feminina. Como a hiperhomocisteinemia está diretamente relacionada à deficiência destas vitaminas, o aumento da ingestão destas por meio de dieta e/ou suplementação pode auxiliar a reduzir as concentrações de homocisteína e, conseqüentemente, melhorar a função ovulatória e hormonal do ciclo menstrual (GASKINS et al., 2012; MICHELS

et al., 2017). Sendo assim a suplementação de ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 podem ter impacto positivo no tratamento da infertilidade (BUHLING; GRAJECKI, 2013).

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS), com a última edição no ano de 2006, teve o objetivo de descrever o perfil da população feminina em idade fértil e de menores de cinco anos no Brasil e identificar as mudanças ocorridas na situação da saúde e da nutrição desses dois grupos nos últimos dez anos, comparando com a edição de 1996. A PNDS possui amostragem representativa das cinco macrorregiões brasileiras e do contexto urbano e rural. Em relação às deficiências de micronutrientes, apenas a prevalência de anemia e de deficiência de vitamina A foram abordadas. No que se refere a faixa etária das mulheres brasileiras em idade reprodutiva, observou-se uma população relativamente jovem, com o grupo de menores de 30 anos representando cerca de 50% do total. Em média, cerca de 84% das mulheres brasileiras em idade fértil viviam em áreas urbanas, em todas as macrorregiões do país. No Sudeste, Centro-Oeste e Sul as porcentagens de mulheres residentes nas áreas urbanas foram superiores a 83%, e no Norte e Nordeste este número diminuiu para 77% e 72%, respectivamente (BRASIL, 2009).

De acordo com os dados da POF 2017-2018, as vitaminas do complexo B menos consumidas em adolescentes do sexo feminino (14-18 anos) foram a piridoxina, tiamina, riboflavina e folato. As prevalências de inadequação do consumo foram de 75,8% para a piridoxina, 40,8% para a tiamina, 40,2% para a riboflavina e 32,2% para o folato. Para mulheres adultas na faixa etária de 19 a 59 anos, as mesmas vitaminas tiveram as maiores prevalências de inadequação de consumo, sendo 91,8%, 61,8%, 51,4% e 44,5%, para piridoxina, tiamina, riboflavina e folato, respectivamente (IBGE, 2020).

A saúde da mulher sempre foi incorporada às políticas nacionais de saúde sem um enfoque direto na mulher. Estas políticas possuíam programas com ações materno-infantis que se preocupavam apenas com as demandas relativas à gravidez e ao parto (SOUTO, 2008). Em 1984, o Ministério da Saúde elaborou o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), que representou um novo ciclo na saúde da mulher no Brasil. Foram pautadas questões como integralidade e o enfoque de gênero, ainda que de forma limitada, sendo abordadas questões de saúde da mulher em todos os ciclos da vida e não apenas na gestação (BRASIL, 1984). Em 2004, o Ministério da Saúde implementou a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PNAISM). Construída em parceria com movimentos de mulheres de diversos setores da sociedade, levando em conta que a saúde da mulher não está ligada apenas às questões reprodutiva e sexual, mas também a aspectos socioculturais, contemplou

atenção a segmentos da população feminina ainda invisibilizados e a problemas emergentes que afetam a saúde da mulher (BRASIL, 2004).

A Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher tem como objetivos gerais:

Promover a melhoria das condições de vida e saúde das mulheres brasileiras, mediante a garantia de direitos legalmente constituídos e ampliação do acesso aos meios e serviços de promoção, prevenção, assistência e recuperação da saúde em todo território brasileiro; contribuir para a redução da morbidade e mortalidade feminina no Brasil, especialmente por causas evitáveis, em todos os ciclos de vida e nos diversos grupos populacionais, sem discriminação de qualquer espécie; ampliar, qualificar e humanizar a atenção integral à saúde da mulher no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2004, p.67).

Esta política se baseia nos dados epidemiológicos e nas reivindicações de diversos segmentos sociais para apresentar os seus princípios e diretrizes. A realidade do Brasil é multifacetada, complexa e apresenta grande heterogeneidade em relação às condições socioeconômicas, culturais, acesso às ações e serviços de saúde, entre outros determinantes, o que justifica as diferenças entre regiões do país. Essa heterogeneidade deve ser considerada para assim compreendermos o perfil epidemiológico e as características da população feminina, podendo planejar ações voltadas à melhoria das condições de vida e saúde das mulheres e principalmente na formulação de políticas públicas voltadas para essa população que tenham como princípios norteadores a integralidade de a promoção de saúde (BRASIL, 2004).

2 JUSTIFICATIVA

As revisões sistemáticas e metanálises estão se tornando cada vez mais importantes e recorrentes, pois possibilitam a síntese das evidências disponíveis sobre temas da área de saúde, com avaliação e análise crítica para se obter uma visão geral sobre determinada questão de pesquisa. Possuem o potencial de informar melhor os profissionais e gestores de saúde, embasando a formulação de políticas e tomadas de decisões na temática em questão.

Levando em consideração que a deficiência de vitaminas do complexo B é fator de risco para o desenvolvimento de complicações clínicas agudas e crônicas, e para resultados adversos na saúde da mulher e do bebê, como problemas durante a gestação (aborto espontâneo, defeitos do tubo neural, nascimentos prematuros, pré-eclâmpsia), infertilidade, anemias, baixo peso ao nascer e déficits cognitivos, e que a última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (2006) não avaliou estas vitaminas, identifica-se a necessidade de um levantamento nacional sobre a prevalência da deficiência destas vitaminas neste grupo populacional. Adicionalmente, ao se considerar a heterogeneidade socioeconômica, cultural, ambiental e alimentar das diferentes regiões do país, se torna importante identificar variáveis associadas com as maiores prevalências de casos de deficiência, a fim de direcionar discussões acerca de estratégias que possam modificar o cenário epidemiológico em análise.

O presente estudo é o primeiro com o objetivo de sistematizar as taxas nacionais de prevalência de deficiências destas vitaminas em mulheres em idade fértil. Apresenta relevância acadêmica e para saúde pública, com potencial de gerar desenvolvimento técnico-científico, à medida que permitirá o conhecimento deste cenário epidemiológico nutricional e subsidiar discussões acerca de: 1) necessidade de maior investigação deste cenário epidemiológico; 2) elaboração e implementação de ações estratégicas relacionadas à prevenção, tratamento e redução da carência das vitaminas do complexo B; 3) avaliação, mudança ou fortalecimento de políticas públicas já implementadas que objetivam a redução das taxas de deficiência desta vitaminas na população brasileira, como é o caso da política de enriquecimento de farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico, implementada em 2002.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sistematizar estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar e reunir de forma sistematizada os estudos brasileiros que investigaram a deficiência de vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes;
- Identificar a prevalência de deficiências de vitaminas do complexo B dos estudos existentes e resumi-las em uma medida única de prevalência por meio de metanálise;
- Identificar e avaliar as possíveis variáveis socioeconômicas, demográficas e de saúde associadas com as prevalências encontradas.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho e população de estudo

O estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura com metanálise, conduzido para responder a seguinte questão problema: “Qual a prevalência das deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil?”.

Esta revisão foi desenvolvida de acordo com os itens orientados pelo checklist “*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses - PRISMA*” (Anexo A) (PAGE et al., 2021). Além disso, para garantir a transparência e não duplicidade da publicação, bem como para minimizar a presença de vieses durante sua execução, o protocolo foi registrado publicamente na base de registro de revisões sistemáticas “*International prospective register of systematic reviews – PROSPERO*” (número de registro CRD42020188474) e também, submetido para publicação no periódico *BMC Systematic Reviews*, cujo preprint, pode ser encontrado no link <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-340975/v1>. O registro do protocolo e o preprint do artigo de protocolo estão apresentados nos Apêndices A e B, respectivamente.

4.2 Métodos de busca para identificação de estudos

As buscas eletrônicas foram feitas através das seguintes bases de dados: *Medline* (Pubmed), Scielo, Lilacs, Scopus, Embase, *Web of Science* e na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Buscas adicionais foram conduzidas através da busca manual na lista de referências dos artigos selecionados, revisões relevantes ou outros documentos pertinentes.

Para busca online foram definidos unitermos apropriados de acordo com o MeSH *Terms* – *Medical Subject Headings* (Medline) e DeCS – Descritores em Ciências da Saúde (LILACS e Scielo) e também uma pesquisa dos termos utilizados nas publicações sobre o tema. As estratégias de busca foram criadas combinando termos de busca com operadores booleanos e usando facilitadores de busca (aspas, símbolo de truncamento, operadores de proximidade) e foram adaptadas por cada banco de dados. A Tabela 1 apresenta a estratégia de busca utilizada na base *Medline*, que foi adaptada para as outras bases de dados. As estratégias utilizadas nas outras bases de dados estão apresentadas no Apêndice C.

Tabela 1 – Estratégia de busca – *Medline* (Pubmed)

Deficiência de Vitamina B	Termos/MeSH pesquisados nos resumos E títulos (<i>abstract AND title</i>)	((("Vitamin B Complex"[Mesh] OR "Thiamine"[Mesh] OR "Riboflavin"[Mesh] OR "Niacin*"[Mesh] OR "vitamin B6"[Mesh] OR "pantothenic acid"[Mesh] OR "biotin"[Mesh] OR "folic acid"[Mesh] OR "vitamin b12"[Mesh] OR Thiamine OR "vitamin G" OR riboflavin OR Niacin OR "nicotinic acid" OR "vitamin B*" OR pantothen* OR pyridox* OR biotin* OR "vitamin H" OR "vitamin M" OR "folic acid" OR folate OR folacin OR Cobalamin OR cyanocobalamin OR "complex* B") AND ("avitaminosis"[Mesh] OR deficienc* OR Avitaminos* OR hypovitaminos* OR deficit)) OR ("Vitamin B Deficiency"[Mesh] OR "Vitamin B 6 Deficiency"[Mesh] OR "Folic Acid Deficiency"[Mesh] OR "Vitamin B 12 Deficiency"[Mesh]))))
Região	Termos/MeSH pesquisados em todos os campos (<i>All fields</i>)	"Brazil"[Mesh] OR Brazil* OR Brasil*
Limites para exclusão	Termos/MeSH pesquisados nos resumos E títulos (<i>abstract AND title</i>)	NOT "mice"[Mesh] OR "rats"[Mesh] OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR rats OR mouse OR mice OR "case control"
	Termos pesquisados por tipo de publicação (<i>publication type</i>)	OR "Review" OR "Clinical Trial" OR "Guideline" OR "Case Reports"
Resultados: 207		

Fonte: do autor.

Pesquisadores das áreas de nutrição, medicina e saúde coletiva de todas as Universidades públicas do Brasil também foram contactados via e-mail para verificação da existência de estudos conduzidos e elegíveis que poderiam ter sido publicados apenas na forma de trabalho de conclusão de curso, e que não foram publicados no ambiente virtual, ou até mesmo, que foram publicados na forma de artigo porém apenas em periódicos não indexados das próprias Universidades e que não seria possível recuperá-los apenas na busca de dados *online*.

Para identificação destes pesquisadores foi realizada uma busca de todas as Universidades públicas do Brasil que possuem curso de graduação em nutrição e as que possuem curso de pós-graduação em nutrição, saúde coletiva e medicina I. O levantamento dos cursos de graduação foi feito com as informações do Cadastro Nacional de Cursos e Instituições de Educação Superior (e-MEC) do site Ministério da Educação (MEC) e dos cursos de pós-graduação através da Plataforma Sucupira da CAPES. Em cada curso identificado foi acessado o site e registrado o *e-mail* da secretaria, coordenação e vice coordenação. Esses dados foram compilados em uma planilha e posteriormente foi enviado uma carta a estes pesquisadores (Apêndice D) solicitando a colaboração com a identificação destes possíveis estudos elegíveis e com a divulgação entre outros pesquisadores desta área.

4.3 Critérios de elegibilidade

Na Tabela 2 estão descritos os critérios de elegibilidade definidos para esta revisão sistemática.

Tabela 2 – Critérios de Elegibilidade

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos transversais ou de coorte.	Estudos publicados em forma diferente das elegíveis, tais como: resumo de eventos, anais de conferência, editoriais, relatos de casos, estudos caso-controle, cartas e ensaios.
Estudos realizados em qualquer ambiente (atenção primária, pacientes hospitalizados, ambulatoriais ou clínicos).	Estudos sem acesso ao texto completo.
Estudos em que dados de prevalência para qualquer deficiência de vitamina B pudessem ser extraídos ou calculados.	Estudos que apresentassem incidência ao invés de prevalência.
População de estudo composta por mulheres em período fértil (menarca à menopausa OU 10 a 49 anos de idade), gestantes ou lactantes.	Amostra em um subconjunto específico da população geral como: estudos realizados apenas com pacientes com doenças ou qualquer condição patológica (exceto obesidade associada às suas comorbidades); situações que afetassem a digestão, absorção, metabolismo e necessidades diárias de vitaminas, como cirurgia pós-bariátrica e atletas.
Estudos realizados no Brasil.	Estudos em que a deficiência de vitaminas foi avaliada em mulheres com polimorfismos/ variantes genéticas que afetam o status corporal das vitaminas do complexo B (os estudos poderiam determinar a prevalência do polimorfismo relacionado a deficiência da vitamina do complexo B, não condicionando um ao outro - estes são elegíveis).
Estudos que utilizaram como critérios para avaliação da deficiência de vitamina B marcadores bioquímicos.	Estudos em que os autores originais foram contactados para obtenção de informações ou dados adicionais para confirmar de elegibilidade e eles não foram fornecidos.
Estudos completos publicados sob a forma de tese, dissertação, artigo científico e/ou trabalho de conclusão de curso.	
Estudos publicados nos idiomas: Português, inglês ou espanhol.	

Fonte: do autor.

4.3 Seleção de estudos

Os resultados encontrados nas bases de dados foram exportados para a plataforma *web* apropriada para revisões sistemáticas, Rayyan QCRI (OUZZANI et al., 2016) para gerenciamento das referências. Na plataforma virtual, as referências repetidas foram identificadas por um revisor e apenas um de seus múltiplos registros permaneceu para a próxima etapa. Na fase de seleção dos estudos, dois revisores analisaram os títulos, resumos e textos completos para elegibilidade. Esse processo foi realizado com cegamento dos revisores e na conclusão do processo o julgamento de cada um foi confrontado. Quando houve julgamentos

divergentes sobre a elegibilidade do estudo, este foi analisado pelos revisores e um consenso foi alcançado por meio da discussão. Inicialmente, os títulos foram lidos e os potencialmente relevantes foram investigados pelos seus resumos e textos completos para confirmação de elegibilidade.

Um piloto da seleção foi realizado para analisar a concordância entre os revisores na seleção inicial dos artigos, através do cálculo do índice de concordância Kappa (k), para dessa forma avaliar se os revisores estavam habilitados para a seleção. Esse índice varia de $0 \leq k \leq 1$, no qual o valor 0 corresponde à mínima concordância e 1 a máxima (Tabela 3) (LANDIS; KOCH, 1977). Para esse piloto, dois revisores avaliaram de forma independente e cega, 93 estudos aleatoriamente selecionados da busca oficial realizada na base de dados Medline. Com base nos critérios de elegibilidade pré-definidos, executaram o processo de seleção verificando títulos, resumos e texto completo. Ao final da análise, os estudos foram classificados como incluídos (elegíveis) ou excluídos. No piloto da seleção, as conclusões individuais de cada estudo foram codificadas em um banco de dados e a estatística Kappa calculada no software STATA vs. 16.0 (StataCorp LLC, Texas, EUA). Os resultados demonstraram nível de concordância entre os revisores de 99%, com Kappa 0,95 (SE 0,10). Com base na interpretação da força de concordância de acordo com o valor de k, o nível de concordância entre os revisores indica uma concordância quase perfeita para seleção de estudos. Além disso, a reunião para consenso após essa seleção piloto foi útil para resolver diferenças de interpretação entre os revisores, colaborando para diminuir as chances de uma seleção errônea.

Tabela 3 – Interpretação dos valores do índice de concordância Kappa (k)

Valor de k	Força da concordância
< 0	Pobre
0,00 – 0,20	Leve
0,21 – 0,40	Razoável
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Forte
0,81 – 1,00	Quase perfeita

Fonte: Landis; Koch, 1977.

O fluxo do processo de seleção dos artigos foi representado conforme modelo proposto no *guideline* PRISMA (PAGE et al., 2021).

4.4 Extração de dados

As informações relativas aos artigos selecionados foram extraídas por dois revisores independentes, com auxílio de planilha criada para esta finalidade do *Microsoft Office Excel*[®] (*Microsoft Corporation*, Washington, EUA), no qual foram registrados: identificação do estudo; ano de publicação; tipo de publicação; local (cidade e estado) e período em que o estudo foi realizado; desenho de estudo; grupo populacional (gestantes, lactantes ou mulheres não gestantes e não lactantes) investigada e suas características (faixa etária ou média/ mediana de idade, ambiente de recrutamento, proporção de participantes obesas ou desnutridas, proporção de doenças crônicas; uso de medicamentos e suplementos vitamínicos; e outras características clínicas e demográficas; para gestantes, trimestre da análise); processo de amostragem; número de participantes recrutados e analisados; cálculo do tamanho da amostra; deficiências de vitaminas B investigadas e seu método diagnóstico; os dados de prevalência e sua IC 95% ou o número de casos para o cálculo da prevalência. Após a extração, os dados foram confrontados para checagem e identificação de discrepâncias. Diferenças entre os revisores com relação às informações extraídas foram resolvidas mediante reconsulta ao estudo original com posterior discussão e consenso entre os revisores. Neste processo, os autores originais foram consultados para quaisquer informações adicionais não (integralmente) apresentadas na publicação por e-mail ou pela rede profissional para cientistas e pesquisadores *Research Gate*.

4.5 Avaliação da qualidade e do risco de viés

A qualidade e o risco de viés foram avaliadas pela ferramenta “*Critical Appraisal Instrument for Studies Reporting Prevalence Data*” do *Joanna Briggs Institute - JBI*. Esta ferramenta foi desenvolvida especificamente para avaliar estudos de prevalência. Analisa a qualidade metodológica de um estudo e determina até que ponto este abordou a possibilidade de viés em seu desenho, conduta e análise. Consiste em um questionário com nove itens sobre o processo de seleção e amostragem, detalhamento adequado da população de estudo, análise dos dados, métodos de diagnóstico da situação clínica de interesse e análises estatísticas empregadas. A adequação para cada domínio/ item foi classificada como adequada (*YES*), inadequada (*NO*), ausência de informações claras para julgamento (*UNCLEAR*) ou não aplicável (*NOT APPLICABLE*). Todos os estudos selecionados para inclusão na revisão sistemática passaram por esta análise rigorosa que foi realizada, de maneira independente, por dois revisores e os julgamentos também foram confrontados. Eventuais discordâncias no

processo de avaliação de risco de viés foram resolvidas por discussão até consenso. Os resultados desta etapa foram apresentados em uma tabela com o julgamento de cada domínio avaliado em cada estudo (MUNN et al., 2017). A ferramenta original com as orientações fornecidas pelo JBI e o questionário traduzido com as orientações para avaliação adaptadas aos nossos objetivos encontram-se nos Anexo B e Apêndice E, respectivamente

4.6 Síntese de dados

Inicialmente foi realizada a descrição narrativa dos resultados. As informações extraídas sobre cada estudo (características) e as taxas de prevalência (e 95% IC) de deficiências de vitaminas do complexo B estão apresentadas em uma tabela-resumo. Os resultados estão apresentados separadamente para gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil não gestantes e não lactantes e para cada vitamina B avaliada.

Também foram executadas metanálise(s) para sumarizar as prevalências encontradas nos estudos elegíveis em um único valor. A proporção global de deficiência de cada vitamina B e seu respectivo intervalo de confiança de 95% foi calculada utilizando o método genérico do Inverso da variância com modelo de efeitos randômico. A transformação pelo arco-seno duplo de Freeman-Tukey (1950) foi utilizada para estabilizar as variâncias. Este delineamento estatístico permite incluir na metanálise estudos com proporção nula de casos (mulheres com deficiência de vitaminas do complexo B). A heterogeneidade foi avaliada inicialmente por meio de inspeção visual dos gráficos de *Forest-plot* e pelo teste de Q de Cochran com nível de significância de $\alpha = 0,1$, tendo em conta o baixo poder deste teste. Também foi utilizado o teste I^2 que quantifica a inconsistência entre os estudos para avaliar o impacto de heterogeneidade na metanálise, considerando valores de I^2 entre 25%-50% são considerados baixos, 50% -75% moderados e 75% ou mais altos (HIGGINS et al., 2003).

Para cada subpopulação (gestantes, lactantes e mulheres não gestantes e não lactantes) e cada vitamina B que possuíam dois ou mais estudos que preencheram os critérios de cada subgrupo, estratificamos as análises por período temporal em que houve a investigação das taxas de deficiência, faixa etária, região geográfica, trimestre gestacional para gestantes e período de lactação para lactantes.

As análises estatísticas foram realizadas no *software* estatístico STATA vs. 16.0 (StataCorp LLC, Texas, EUA), usando pacote de dados Metapreg. Para o cálculo, foi utilizado números de casos com o evento e número de mulheres totais investigadas em cada grupo de interesse.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO: Artigo – Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise

RESUMO

Introdução: A deficiência de vitaminas de complexo B em mulheres está associada a desfechos negativos na fertilidade feminina e na gestação. Conhecer as taxas de deficiências destas vitaminas no país permite caracterizar o cenário epidemiológico destes relevantes problemas de saúde e propor políticas de saúde mais condizentes com a realidade. **Objetivos:** Sistematizar estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil. **Métodos:** Os estudos foram identificados e selecionados a partir de pesquisa em sete bases de dados eletrônicas e consulta a pesquisadores. Os principais critérios de elegibilidade incluíram estudos transversais e de coorte realizados nessa população; e que investigaram a deficiência por meio de marcadores bioquímicos. Dois revisores independentemente realizaram a triagem e seleção dos estudos, a extração de dados e avaliação do risco de viés. Foram realizadas metanálises e análises de subgrupos. **Resultados:** 3.233 registros foram identificados. Destes, 12 estudos foram considerados elegíveis e compuseram esta revisão sistemática. Apenas taxas de prevalência de deficiência para folato (n=12), B12 (n=10) e B6 (n=1) foram investigadas, a partir de estudos conduzidos de 1.972 a 2015. As prevalências globais para o grupo de mulheres em idade fértil foram 2,0% (0,0-6,0) e 9,0% (2,0-19,0) para folato sérico, considerando menores ou maiores pontos de corte, respectivamente; e 5,0% (1,0-11,0) para B12 (6 estudos em cada análise). Nas gestantes, 5,0% (0,0-14,0) para folato sérico e 8,0% (2,0-16,0) para B12 (3 estudos em cada análise) e nas lactantes, estas prevalências foram de 18,0% (0,0-49,0) e de 6,0% (0,0-20,0), respectivamente (3 estudos em cada análise). A heterogeneidade nas metanálises globais foram significativas e, de acordo com análises de subgrupos, podem ser atribuídas às variáveis de idade, região geográfica, período temporal conduzido e ponto de corte para deficiência adotado. A análise temporal demonstrou queda nas taxas de deficiência para folato nos três grupos, e tendência de aumento nas taxas de deficiência para B12 em gestantes e lactantes. **Conclusão:** As taxas observadas de deficiências neste estudo sugerem a necessidade de monitoramento e implementação de novos estudos, de modo a conhecer o cenário atual, especialmente para os grupos de gestantes e lactantes, sobre as taxas de deficiências destas vitaminas com o intuito de subsidiar discussões futuras acerca da necessidade de se elaborar políticas públicas voltadas para a prevenção e/ou tratamento de carências destas vitaminas nestes grupos específicos.

5.1 Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que quase dois bilhões de pessoas no mundo apresentam algum tipo de deficiência de micronutrientes, afetando principalmente mulheres em idade reprodutiva, gestantes e crianças de países de baixa e média renda, como o Brasil ¹⁻³. Entre as possíveis causas estão a baixa qualidade da dieta, especialmente nas últimas décadas, sendo caracterizada pela baixa quantidade de vitaminas e minerais em contraste com o alto consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em gordura saturada, açúcar e sódio ⁴ e,

presença de infecções e/ou doenças crônicas que podem comprometer a ingestão alimentar e a absorção de nutrientes ⁵.

A disponibilidade física do alimento e financeira do indivíduo/família, associadas às preferências/hábitos do consumidor e cultura alimentar da região são determinantes na etiologia das carências nutricionais ⁶. Alguns estudos sugerem a contribuição de fatores sociodemográficos, como sexo, raça/etnia, escolaridade e renda, além de características do estilo de vida (tabagismo, etilismo e atividade física), influenciando concentrações sanguíneas de nutrientes ⁷⁻¹⁰. Além disso, diferentes estágios da vida, possuem demandas específicas de micronutrientes e aqueles com maior demanda possuem maior risco de deficiência, como a gravidez e a lactação. Nessas fases há elevadas demandas metabólicas para a mulher e para o desenvolvimento da placenta e crescimento do feto ¹¹. Estudos mostram que o uso contínuo de anticoncepcionais orais também pode desencadear a deficiência de micronutrientes, como ácido fólico, vitaminas B2, B6, B12, C e E, e os minerais magnésio, selênio e zinco, contribuindo desta forma, com a atribuição de risco para deficiências nutricionais ao grupo de mulheres em idade fértil. Contudo, cita-se também as relações do ambiente físico com o valor nutricional dos alimentos e com o status socioeconômico como determinantes de deficiências nutricionais ^{12,13}.

As vitaminas do complexo B possuem relação com a saúde reprodutiva e com a fertilidade feminina, em particular o ácido fólico, as vitaminas B12 e B6. Na maioria dos casos, ocorrem deficiências simultâneas de mais de uma vitamina do complexo B, devido às inter-relações em seus processos metabólicos. Logo, a deficiência de uma pode prejudicar a absorção e/ou metabolismo de outra. Essas hipovitaminoses estão associadas ao risco aumentado de resultados adversos para a mulher e para a criança, como anemia durante a gravidez, mortalidade materna, aborto espontâneo, parto prematuro e/ou bebês com baixo peso ao nascer, defeitos no tubo neural e problemas cognitivos ^{2,14-16}. Também estão associadas a risco aumentado de infertilidade devido a alterações hormonais que podem contribuir para a ausência de ovulação e irregularidades do ciclo menstrual ¹⁷⁻²⁰.

No Brasil, os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2017-2018 mostraram que as vitaminas cujo consumo foi mais deficiente nas adolescentes (14 a 18 anos) foram as vitaminas A, piridoxina, vitamina D e E, e para mulheres adultas (19 a 59 anos) as mesmas vitaminas tiveram maiores deficiências, porém para este grupo somou-se a estas vitaminas a tiamina e riboflavina ²¹.

Visto que as vitaminas do complexo B possuem influência na saúde das mulheres e levando em consideração a heterogeneidade que caracteriza a população brasileira, a

identificação do número real dos casos de deficiência destas vitaminas para conhecer o cenário atual na população feminina em idade fértil, gestantes e lactantes mostra-se necessária e relevante para o estabelecimento de discussões acerca da implementação e/ou avaliação de políticas e estratégias de monitoramento, prevenção e/ou tratamento desta carências nutricionais mais condizentes com a realidade.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi sistematizar estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil, e identificar possíveis fatores relacionados a modificação destas taxas.

5.2 Métodos

O estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura e metanálise. Essa revisão segue as recomendações do “*Joanna Briggs Institute Manual of Evidence Synthesis*” (JBI) ²² e foi desenvolvida de acordo com os itens orientados pelo checklist “*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses - PRISMA*” ²³. Além disso, para garantir a transparência e não duplicidade da publicação, bem como para minimizar a presença de vieses durante sua execução, o protocolo foi registrado publicamente na base de registro de revisões sistemáticas “*International prospective register of systematic reviews – PROSPERO*” sob o número CRD42020188474. O protocolo deste estudo também foi submetido para publicação e pode ser visualizado em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-340975/v1> e também se encontra apresentado no Apêndice B.

5.2.1 Estratégia de Busca

As buscas eletrônicas foram feitas nas seguintes bases de dados: Medline (Pubmed), Scielo, Lilacs, Scopus, Embase, *Web of Science* e no Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). As estratégias de busca utilizadas foram criadas combinando termos de busca com operadores booleanos e usando facilitadores de busca (aspas, truncamento, caractere curinga, operadores de proximidade) e foram adaptadas para cada base de dados. As estratégias de busca utilizadas estão apresentadas no Apêndice C/ material suplementar. Buscas adicionais foram conduzidas através da busca manual na lista de referências dos artigos selecionados, revisões relevantes ou outros documentos pertinentes. Além disso, pesquisadores das áreas de nutrição, medicina e saúde coletiva de todas as Universidades públicas do Brasil foram contactados via e-mail para verificação da existência de estudos conduzidos e elegíveis.

5.2.2 Critérios de elegibilidade

A revisão considerou estudos transversais ou de coorte realizados no Brasil que incluíram mulheres em idade fértil (período compreendido entre a menarca e a menopausa, ou então, com mulheres entre 10 e 49 anos de idade), gestantes ou lactantes ou que tenham apresentado análise estratificada para esse grupo. Outros critérios de inclusão foram: estudos realizados em qualquer ambiente (atenção primária, pacientes hospitalizados, ambulatoriais ou clínicos); estudos em que dados de prevalência para qualquer deficiência de vitamina B pudessem ser extraídos ou calculados; estudos que utilizaram como critérios para avaliação da deficiência de vitamina B marcadores bioquímicos; publicações em formato de tese, dissertação, artigo científico e/ou trabalho de conclusão de curso; estudos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram: estudos publicados em forma diferente das elegíveis, tais como: resumo de eventos, anais de conferência, editoriais, relatos de casos, estudos caso-controle, cartas e ensaios; estudos sem acesso ao texto completo; estudos que apresentassem incidência ao invés de prevalência; estudos que tinham amostra contendo um subconjunto específico da população geral como estudos realizados apenas com pacientes com doenças ou qualquer condição patológica (exceto obesidade associada às suas comorbidades), ou com indivíduos apresentando situações que afetassem a digestão, absorção, metabolismo e necessidades diárias de vitaminas, como cirurgia pós-bariátrica e atletas; estudos em que a deficiência de vitaminas foi avaliada em mulheres com polimorfismos/ variantes genéticos que afetam o status corporal das vitaminas do complexo B (os estudos poderiam determinar a prevalência do polimorfismo relacionado a deficiência da vitamina do complexo B, não condicionando um ao outro - estes foram elegíveis); estudos em que os autores originais foram contactados para obtenção de informações ou dados adicionais para confirmação de elegibilidade e eles não foram fornecidos.

5.2.3 Seleção de estudos

Os resultados encontrados foram exportados para a plataforma *web* apropriada para revisões sistemáticas, Rayyan QCRI ²⁴ para gerenciamento das referências. Na plataforma virtual, as referências repetidas foram identificadas por um revisor e apenas um de seus múltiplos registros permaneceu para a próxima etapa. Um piloto da seleção foi realizado para analisar a concordância entre os revisores na seleção inicial dos artigos. Os resultados demonstraram nível de concordância entre os revisores de 99%, com Kappa 0.95 (SE 0.10).

Na fase de seleção dos estudos, dois revisores analisaram os títulos, resumos e textos completos para elegibilidade. Esse processo foi realizado com cegamento dos revisores e na conclusão do processo o julgamento de cada um foi confrontado. Quando houve julgamentos divergentes sobre a elegibilidade do estudo, este foi analisado pelos revisores e um consenso foi alcançado por meio da discussão. Inicialmente, os títulos foram lidos e os potencialmente relevantes foram investigados pelos seus resumos e textos completos para confirmação de elegibilidade.

5.2.4 Extração de dados

As informações relativas aos artigos selecionados foram extraídas por dois revisores independentes, com auxílio de planilha criada para esta finalidade do *Microsoft Office Excel*[®] (*Microsoft Corporation*, Washington, EUA). Foram extraídos os dados referentes a: identificação do estudo; ano de publicação; tipo de publicação; local (cidade e estado) e período em que o estudo foi realizado; desenho de estudo; grupo populacional (gestantes, lactantes ou mulheres não gestantes e não lactantes) investigada e suas características (faixa etária ou média/mediana de idade, ambiente de recrutamento, proporção de participantes obesas ou desnutridas, proporção de doenças crônicas; uso de medicamentos e suplementos vitamínicos; e outras características clínicas e demográficas; para gestantes, trimestre da análise); processo de amostragem; número de participantes recrutados e analisados; cálculo do tamanho da amostra; deficiências de vitaminas B investigadas e seu método diagnóstico; os dados de prevalência e seus IC 95% ou o número de casos para o cálculo da prevalência. Após a extração, os dados foram confrontados para checagem e identificação de discrepâncias. Diferenças entre os revisores com relação às informações extraídas foram resolvidas mediante consulta ao estudo original com posterior discussão e consenso entre os revisores.

5.2.5 Avaliação da qualidade e do risco de viés

A qualidade e o risco de viés foram avaliadas pela ferramenta “*Critical Appraisal Instrument for Studies Reporting Prevalence Data*” do Joanna Briggs Institute – JBI²⁵. Esta ferramenta consiste em um questionário com nove itens sobre o processo de seleção e amostragem, detalhamento adequado da população de estudo, análise dos dados, métodos de diagnóstico da situação clínica de interesse e análises estatísticas empregadas. A adequação para cada domínio/ item foi classificada como adequada (YES), inadequada (NO), ausência de

informações claras para julgamento (*UNCLEAR*) ou não aplicável (*NOT APPLICABLE*). Todos os estudos selecionados para inclusão na revisão sistemática passaram por esta análise rigorosa que foi realizada, de maneira independente, por dois revisores e os julgamentos também foram confrontados. Eventuais discordâncias no processo de avaliação de risco de viés foram resolvidas por discussão até consenso. Os resultados desta etapa estão apresentados em uma tabela com a avaliação crítica de cada domínio avaliado em cada estudo (Tabela 7).

A ferramenta original e o questionário traduzido com as orientações para avaliação encontram-se nos Anexo B e Apêndice E, respectivamente.

5.2.6 Síntese de dados

Inicialmente realizamos a descrição narrativa dos resultados. As informações extraídas sobre cada estudo (características) e as taxas de prevalência com seus intervalos de confiança (95% IC) de deficiências de vitaminas do complexo B foram apresentadas em uma tabela-resumo. Os resultados foram apresentados separadamente para gestantes, lactantes e mulheres em idade fértil não gestantes e não lactantes e para cada vitamina B avaliada.

Também foram realizadas metanálises para sumarizar as prevalências encontradas nos estudos elegíveis em um único valor. A proporção global de deficiência de cada vitamina B e seu respectivo intervalo de confiança de 95% foi calculada utilizando o método genérico do Inverso da variância com modelo de efeitos randômico. A transformação pelo arco-seno duplo de Freeman-Tukey (1950) foi utilizada para estabilizar as variâncias. Este delineamento estatístico permite incluir na metanálise estudos com proporção nula de casos (mulheres com deficiência de vitaminas do complexo B). A heterogeneidade foi avaliada inicialmente por meio de inspeção visual dos gráficos de *Forest-plot* e pelo teste de Q de Cochran com nível de significância de $\alpha = 0,1$, tendo em conta o baixo poder deste teste. Também foi utilizado o teste I^2 que quantifica a inconsistência entre os estudos para avaliar o impacto de heterogeneidade na metanálise, considerando valores de I^2 entre 25%-50% são considerados baixos, 50% -75% moderados e 75% ou mais altos ²⁶.

Para cada subpopulação (gestantes, lactantes e mulheres não gestantes e não lactantes) e cada vitamina B que possuíam dois ou mais estudos que preencheram os critérios de cada subgrupo, estratificamos as análises por período temporal em houve a investigação das taxas de deficiência, faixa etária, região geográfica, trimestre gestacional para gestantes e período de lactação para lactantes.

As análises estatísticas foram realizadas no *software* estatístico STATA vs. 16.0 (StataCorp LLC, Texas, EUA), usando pacote de dados Metapreg. Para o cálculo, foi utilizado números de casos com o evento e número de mulheres totais investigadas para deficiência em cada grupo de interesse.

5.3 Resultados

Inicialmente, foram identificados 3.222 registros nas bases de dados e 11 através da consulta aos pesquisadores. Após a remoção das publicações repetidas, foram triadas 2.810 publicações de acordo com os critérios pré-estabelecidos para elegibilidade. Destas, 2.683 foram excluídas após leitura do título e/ou resumo. Sendo assim, 127 publicações foram avaliadas por completo. Após essa análise, foram excluídas por não atenderem aos critérios de elegibilidade: 39 publicações devido ao desenho de estudo e/ou tipo de publicação, 45 devido à população, e, 48, devido aos desfechos adversos aos de interesse. Salienta-se que algumas publicações apresentaram mais de um motivo para exclusão. Dos estudos identificados através da consulta aos pesquisadores, oito foram excluídos, sete deles possuíam população diferente e um tinha desenho de estudo diferente dos definidos como critérios de elegibilidade (Figura 1).

Ao final, 17 publicações foram incluídas na revisão. Os estudos de Cavalcanti (2019)^{27,28}, Porto (2017)²⁹ e Dantas (2009)³⁰ utilizaram a mesma amostra para suas análises, e considerou-se como estudo principal para esta revisão o estudo de Cavalcanti e colaboradores pois possuía maior amostra em suas análises. Os estudos de Barnabé correspondem a dois formatos de publicações (dissertação e artigo)^{31,32}, o mesmo para os estudos de Cavalcanti (tese e artigo)^{27,28} e de Steluti (tese e artigo)^{33,34}. Por fim, 12 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa (metanálise)^{28,31,33,35-43} (Figura 1).

Oito estudos foram publicados no formato de artigo científico³⁵⁻⁴², um na forma de dissertação⁴³, dois na forma de tese e artigo^{27,28,33,34} e outro na forma de dissertação e artigo^{31,32}. Todas as publicações incluídas foram estudos do tipo transversal²⁷⁻⁴³, sendo um transversal de base populacional^{33,34} e um transversal retrospectivo não concorrente³⁶.

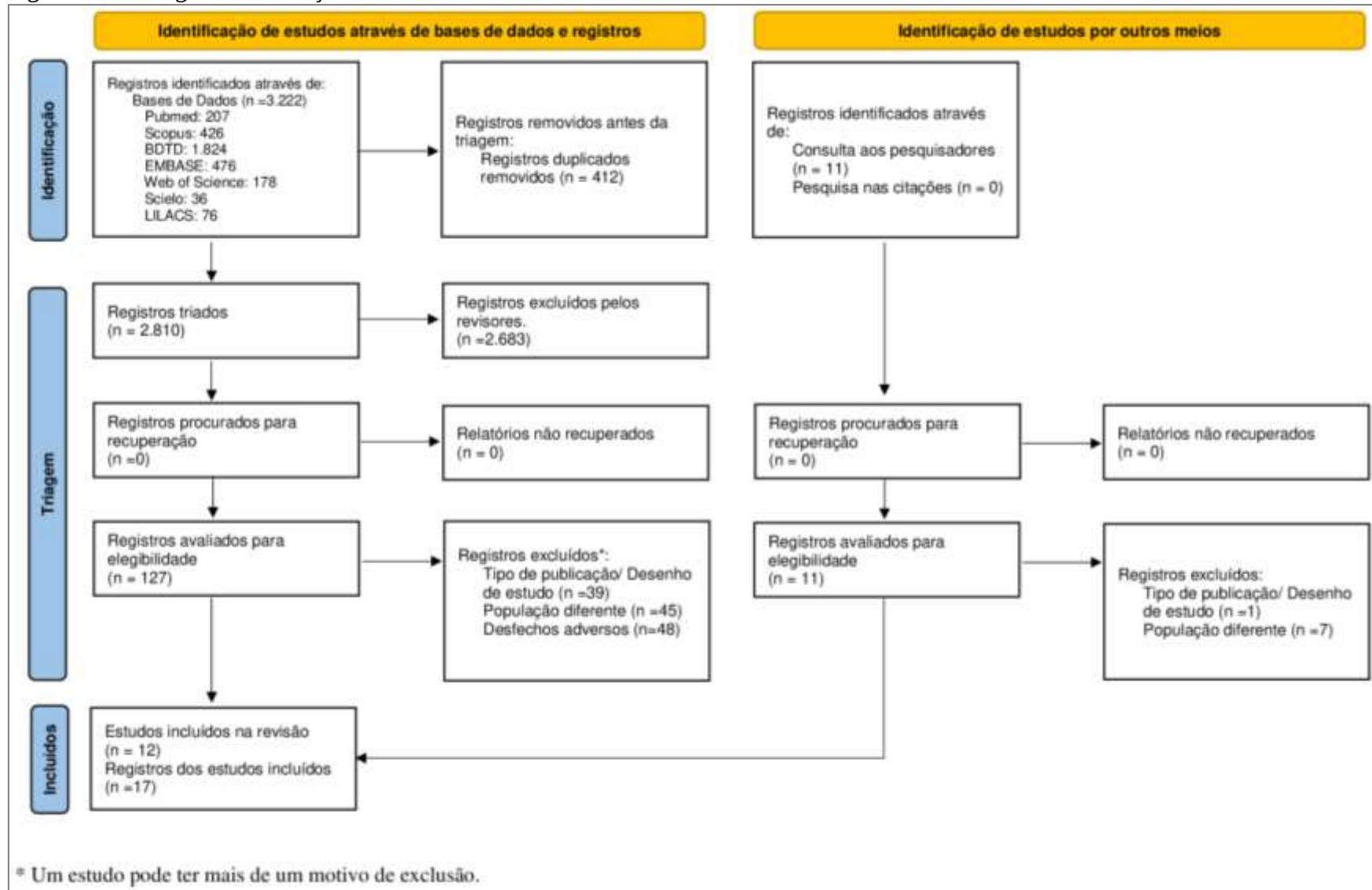
De acordo com a distribuição geográfica dos locais onde foram realizados os estudos, verificou-se maior concentração na região Sudeste (6 estudos: 5 em São Paulo^{31-34,37,40,41} e 1 no Rio de Janeiro³⁸), seguido das regiões Norte e Sul (2 estudos cada: Pará³⁵ e Acre⁴³ e Rio Grande do Sul³⁹ e Paraná³⁶, respectivamente), e das regiões Nordeste e Centro-Oeste (1 estudo cada: Pernambuco^{27,28} e Distrito Federal⁴²) (Figura 2). Sobre o período em que investigaram as taxas de deficiência, a distribuição por décadas mostrou que sete estudos foram realizados

na década de 2010 ^{28,31,33,36,39,41,43}, três na década de 2000 ^{35,37,40}, um estudo em 1970 ⁴² e um em 1980 ³⁸ (Tabela 4). A origem das amostras dos estudos foi oriunda da atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS) ^{27-30,43}, em hospitais ^{31,32,38,40,42}, em clínica particular ³⁶, com povo indígena Parkatêjê ³⁵, através de subamostra de inquéritos de saúde ^{33,34}, coorte de nascimento ³⁹ e na população em geral ^{37,41} (Tabela 4).

Em relação as vitaminas do complexo B estudadas, 12 estudos apresentaram dados para folato ²⁸⁻⁴³, dez com dados da vitamina B12 ^{27-33,35-38,40-42} e apenas um estudou determinou vitamina B6 ³³ (Tabela 4).

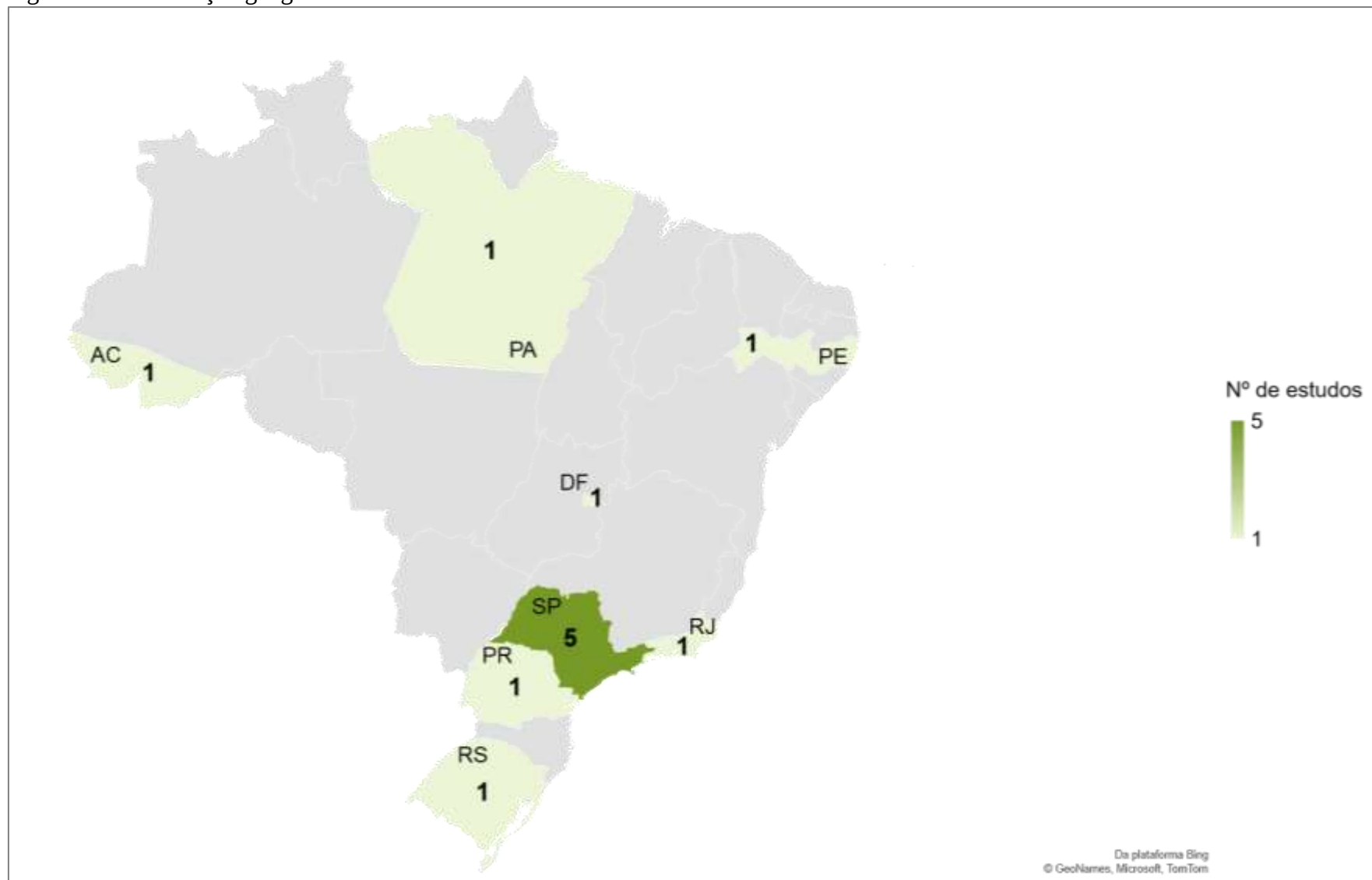
Os estudos incluídos nesta revisão, de modo geral, variaram em relação ao número de participantes: cinco estudos possuíam amostra menor do que 100 mulheres ^{35,36,38,40,41}, quatro estudos com amostra entre 100 a 500 mulheres ^{31-34,37,42}, um entre 500 a 1.000 mulheres ⁴³ e dois com mais de 1.000 mulheres ^{27-30,39}, totalizando 4.017 mulheres nos 12 estudos. Quanto à população estudada, oito estudos incluídos foram realizados com mulheres em idade fértil não gestantes e lactantes ^{27-30,33-37,39,41,42}, quatro realizados com gestantes ^{31,32,42-44} e três com lactantes ^{31,32,38,42}. Alguns autores subdividiram a população estudada, como Pinto et al. (1973) que agruparam as gestantes por idade gestacional (≤ 20 e > 20 semanas gestacionais) ⁴² e Donangelo et al. (1989) que agruparam as lactantes por tempo pós-parto (≤ 30 dias e > 30 dias pós-parto) ³⁸ (Tabela 4).

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: do autor.

Figura 2 – Distribuição geográfica dos estudos incluídos



Legenda: AC: Acre; DF: Distrito Federal; PA: Pará; PE: Pernambuco; PR: Paraná; RJ: Rio de Janeiro; RS: Rio Grande do Sul; SP: São Paulo. Fonte: do autor.

Tabela 4 – Características Gerais dos Estudos Incluídos

Autor, ano	Estado em que foi realizado	Origem da amostra	Público alvo	Idade *	Vitamina B avaliadas	Método utilizado para diagnóstico do biomarcador	Número de participantes analisadas (n)	Valor adotado para o diagnóstico de deficiência	Prevalência (%) de deficiências por vitamina e por grupo de mulheres com intervalo de confiança (95% IC)
Barbosa et al., 2008 ³⁷	SP	Voluntárias selecionadas aleatoriamente	MF	30,9 (29,3-32,6) (MG - 95%CI)	B12	CLIA	102	< 200 pg/mL	10,0 (5,0-17,0)
								< 244 pg/mL	20,6 (13,9-29,4)
								< 350 pg/mL	52,9 (43,3-62,3)
					FS			< 3 ng/mL	2,0 (0,0-7,0)
								< 6 ng/mL	37,0 (28,0-47,0)
					FE			< 160 ng/mL	2,0 (0,5-6,9)
Barnabé et al., 2015 ³¹³²	SP	Serviço de Coleta do Hospital de Clínicas da Unicamp	GE	26 (14-43) MD (AMP)	B12	ECLIA	291	< 200 pg/mL	8,0 (5,0-12,0)
					FS			< 4 ng/mL	0,0 (0,0-0,02)
			LA	26,5 (14-40) MD (AMP)	B12		54	< 200 pg/mL	2,0 (0,0-10,0)
					FS			< 4 ng/mL	0,0 (0,0-7,0)
Cavalcanti et al. 2019 ²⁷⁻³⁰	PE	Ambulatório de ginecologia da rede municipal do SUS	MF	15-45	B12	ECLIA	1156	< 200 pg/mL	7,0 (6,0-9,0)
					FE		1171	< 140 ng/mL	0,09 (0,02-0,48)
Donangelo et al., 1989 ³⁸	RJ	Hospital/ Maternidade pública	LA	25,9 ± 5,6 (MD ± DP)	B12	Ensaio de diluição de radioisótopo	LA ≤ 30dpp: 35	B12 < 150 pg/mL	29,0 (15,0-46,0)
							LA > 30dpp: 30		0,0 (0,0-12,0)
					FS		LA ≤ 30dpp: 36		11,0 (3,0-26,0)
							LA > 30dpp:31		26,0 (12,0-45,0)
Oliveira et al., 2017 ³⁹	RS	Coorte de Nascimento de Pelotas de 1982	MF	23 (22-23) MD (AMP)	FS	Imunoensaio	1330	< 3 ng/mL	0,0 (0,0-1,0)
							< 4 ng/mL	3,0 (2,0-4,0)	
			OB					< 3 ng/mL	0,0 (0,0-3,0)
								< 4 ng/mL	2,0 (0,0-7,0)

Autor, ano	Estado em que foi realizado	Origem da amostra	Público alvo	Idade *	Vitamina B avaliadas	Método utilizado para diagnóstico do biomarcador	Número de participantes analisadas (n)	Valor adotado para o diagnóstico de deficiência	Prevalência (%) de deficiências por vitamina e por grupo de mulheres com intervalo de confiança (95% IC)
Paiva et al., 2003 ⁴⁰	SP	Dois hospitais públicos	GE	23,3 (14-32) MD (AMP)	B12	Imunoensaio enzimático	36	< 197 pg/mL	22 (10,0-39,0)
					FE	Método de captura de íons	28	< 228 ng/mL	25,0 (12,7-43,4)
					FS		33	Não descrito	-
Palchetti et al., 2017 ⁴¹	SP	População urbana geral da cidade de SP	MF	≥ 20	B12	Método microbiológico com <i>L. leishmannii</i>	62	< 200 pg/mL	0,0 (0,0-6,0)
					FS	Método microbiológico com <i>L. casei</i>		< 3,0 ng/mL	2,0 (0,0-9,0)
Pinto et al., 1973 ⁴²	DF	Único hospital da cidade de Sobradinho	MF	Não descrito	B12	B12: Método microbiológico com <i>L. leishmannii</i>	30	< 140 pg/mL	0,0 (0,0-12,0)
					FS			< 4 ng/mL	10,0 (2,0-27,0)
			GE		B12		GE ≤ 20 SG: 33	< 140 pg/mL	GE ≤ 20 SG: 0,0 (0,0-10,0)
							GE > 20 SG: 46		GE > 20 SG: 9,0 (2,0-21,0)
					FS	GE ≤ 20 SG: 28	< 4 ng/mL	GE ≤ 20 SG: 12,0 (3,0-27,0)	
						GE > 20 SG: 45		GE > 20 SG: 24,0 (13,0-39,0)	
			LA		B12	35	< 140 pg/mL	6,0 (0,0-20,0)	
					FS		< 4 ng/mL	54,0 (37,0-71,0)	
Santos, 2016 ⁴³	AC	Pré-natal da atenção básica à saúde	GE	13-40	FS	Fluorimunoensaio	506	< 3 ng/mL	0,0 (0,0-1,0)
	SP		MF	12-49	B12	B12: CLIA	143	< 200 pg/mL	20,0 (15,0-26,0)

Autor, ano	Estado em que foi realizado	Origem da amostra	Público alvo	Idade *	Vitamina B avaliadas	Método utilizado para diagnóstico do biomarcador	Número de participantes analisadas (n)	Valor adotado para o diagnóstico de deficiência	Prevalência (%) de deficiências por vitamina e por grupo de mulheres com intervalo de confiança (95% IC)
Steluti, 2014 ^{33,34}		Subamostra do ISA - Capital 2008		12-19	FS	FS: HPLC com detecção eletroquímica B6: HPLC com detecção fluométrica	205	< 3 ng/mL	1,0 (0,0-4,0)
					B6		143	< 20 nmol/L	1,9 (0,6-6,2)
					B12		69	< 200 pg/mL	13,0 (7,0-23,0)
					FS			< 3 ng/mL	3,0 (0,0-10,0)
					B6			< 20 nmol/L	0,0 (0,0-5,3)
Tavares et al., 2004 ³⁵	PA	Indígenas Parkatêjê	MF	≥ 20	B12	CLIA	26	< 190 pg/mL	0,0 (0,0-13,0)
					FS			< 3 ng/mL	15,0 (4,0-35,0)
Tedesco et al., 2016 ³⁶	PR	Clínica particular de cirurgia bariátrica	OB	32 ± 9,5 (18-49) (MD ± DP – AMP)	B12	Não descrito	23	< 140 pg/mL	4,3 (0,8-21,0)
								< 200 pg/mL	4,3 (0,8-21,0)
								< 3 ng/mL	34,8 (18,8-55,1)
					FS			< 4 ng/mL	65,2 (44,9-81,2)

* Idade apresentada em amplitude, exceto o que estiver descrito na célula;

Legenda: SP: São Paulo; PE: Pernambuco; RJ: Rio de Janeiro; RS: Rio Grande do Sul; DF: Distrito Federal; AC: Acre; PA: Pará; PR: Paraná; SUS: Sistema Único de Saúde; ISA – Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo; MF: mulheres em idade fértil; LA: Lactantes; GE: Gestantes; OB: Mulheres em idade fértil com obesidade; MD: Média; MG: Média Geométrica; 95%CI: Intervalo de confiança; AMP: amplitude; DP: Desvio padrão; FS: Folato sérico; FE: Folato eritrocitário; B12: Vitamina B12 sérica; B6: Vitamina B6 sérica; CLIA: imunoensaio por quimioluminescência; ECLIA: imunoensaio por eletroquimioluminescência; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; LA ≤ 30dpp = Lactantes ≤ 30 dias pós-parto; LA > 30dpp = Lactantes > 30 dias pós-parto; GE ≤ 20 SG: Gestantes ≤ 20 semanas gestacionais; GE > 20 SG: Gestantes > 20 semanas gestacionais.

Fonte: do autor.

Para medir as concentrações séricas de vitamina B12, os métodos utilizados foram: imunoensaios por quimioluminescência (CLIA) ^{33-35,37} e por eletroquimioluminescência (ECLIA) ²⁷⁻³², métodos microbiológicos utilizando cepas de *Lactobacillus leishmannii* ^{41,42}, ensaio de diluição de radioisótopo ³⁸ e imunoensaio enzimático ⁴⁰. Para o folato sérico e eritrocitário foram: imunoensaio por quimioluminescência ^{35,37} e eletroquimioluminescência ²⁷⁻³², cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção eletroquímica ^{33,34}, métodos microbiológicos utilizando cepas de *Lactobacillus casei* ^{41,42}, ensaio de diluição de radioisótopo ³⁸, imunoensaio ³⁹, método de captura de íons ⁴⁰ e fluorimunoensaio ⁴³. Para detecção de vitamina B6, o estudo de Steluti (2014) utilizou HPLC com detecção fluométrica ^{33,34} (Tabela 4).

Para o diagnóstico da deficiência de vitamina B12, os valores adotados como pontos de corte variaram de < 350 a < 140 pg/mL, sendo o ponto de corte mais utilizado o de < 200 pg/mL em 7 estudos ^{27-34,36,37,40,41}. Para a dosagem de folato sérico, os pontos de corte mais utilizados foram de < 3 ng/mL e < 4 ng/mL, tendo um estudo que testou também o ponto de corte de < 6 ng/mL ³⁷. Três estudos testaram folato eritrocitário utilizando pontos de corte diferentes: < 228 ng/mL ⁴⁰, < 160 ng/mL ³⁷ e < 140 ng/mL ²⁷⁻³⁰, respectivamente. O único artigo que testou vitamina B6 sérica utilizou o ponto de corte de < 20 nmol/L ^{33,34} (Tabela 4).

Em relação à prevalência de deficiência de vitamina B12, para mulheres em idade fértil, a maior prevalência de deficiência foi de 20,0% (95%IC 15,0-26,0) ^{33,34} comparando o ponto de corte mais comum (< 200 pg/mL). No estudo de Barbosa e colaboradores ³⁷ observa-se que a prevalência se modificava de acordo com o ponto de corte: < 200 pg/mL: 10,0% (95% IC 5,0-17,0) , < 244 pg/mL: 20,6% (95% IC 13,9-29,4) e < 350 pg/mL: 52,9% (95% IC 43,3-62,3). Dois estudos não detectaram deficiência nessa população ^{35,42}. Em gestantes, a maior prevalência foi encontrada por Paiva et al. de 22,0% (95% IC 10,0-39,0) ⁴⁰ e o estudo de Pinto et al. (1973) não verificou deficiência em gestantes com idade gestacional ≤ 20 semanas gestacionais ⁴². Dentre os estudos com lactantes, a maior prevalência foi encontrada por Donangelo et al. (1989) ³⁸ em lactantes ≤ 30 dias pós-parto: 29,0% (95%IC 15,0-46,0).

O estudo de Steluti (2014) ^{33,34} estratificou as prevalências para o grupo total de mulheres (12 a 49 anos) e para adolescentes (12-19 anos): vitamina B12, 20,0% (95% IC 15,0-26,0) e 13,0% (95% IC 7,0-23,0), respectivamente; e folato sérico, 1,0% (95% IC 0,0-4,0) e 3,0% (95% IC 0,0-10,0), respectivamente.

Já para o folato sérico, em mulheres em idade fértil, a maior prevalência de deficiência foi encontrada por Barbosa et al. (2008) de 37,0% (95% IC 28,0-47,0) utilizando o maior ponto de corte testado < 6 ng/mL ³⁷, porém com o ponto de corte < 3 ng/mL a taxa cai para 2,0%

(95% IC 0,0-7,0). Oliveira e colaboradores³⁹ também testaram diferentes pontos de corte: < 3 ng/mL: não foi encontrado casos com deficiência e < 4 ng/mL: 3,0% (95% IC 2,0-4,0). A maior prevalência de deficiência dentre os pontos de corte mais comuns (< 3 ng/mL e < 4 ng/mL) foi de 15,0% (95% IC 4,0-35,0)³⁵. Em gestantes, a maior prevalência de deficiência foi de 24,0% (95% IC 13,0-39,0) naquelas com idade gestacional maior que 20 semanas⁴². A maior taxa de deficiência encontrada em lactantes foi de 54,0% (95% IC 37,0-71,0)⁴².

Quanto ao folato eritrocitário, em mulheres em idade fértil, as prevalências de deficiência encontradas foram de 2,0% (95% IC 0,5-6,9)³⁷ e 0,09% (95% IC 0,05-0,48)²⁸. Para gestantes foi de 25,0% (95% IC 12,7-43,4)⁴⁰.

O estudo^{33,34} que testou vitamina B6 mostrou prevalência de deficiência em mulheres em idade fértil de 1,9% (95% IC 0,6-6,2) e em adolescentes não foi encontrada deficiência.

Dois estudos incluíram mulheres em idade fértil com obesidade^{36,39}. O estudo de Tedesco et al. (2016)³⁶ foi realizado apenas com mulheres em idade fértil com obesidade em pré-operatório de cirurgia bariátrica. Já o estudo de Oliveira et al. (2017)³⁹ foi realizado em todas as mulheres em idade fértil, porém apresentou dados subestratificados para mulheres com obesidade. Apenas o estudo de Tedesco et al. (2016)³⁶ analisou a vitamina B12 nessa população e, a prevalência de deficiência encontrada foi de 4,3% (95% IC 0,8-21,0) tanto com o ponto de corte < 140 pg/mL quanto < 200 pg/mL). Já para folato sérico, os dois estudos^{36,39} encontrados avaliaram dois valores para diagnóstico, utilizando o valor < 3 ng/mL, um estudo não encontrou deficiência³⁹ e o outro mostrou prevalência de 34,8% (95% IC 18,8-55,1)³⁶, já para < 4 ng/mL, as prevalências aumentaram para 2,0% (95% IC 0,0-7,0)³⁹ e 65,2% (95% IC 44,9-81,2)³⁶, respectivamente.

Nos Gráficos estão plotadas as prevalências das deficiências de cada estudo de acordo com o ano de realização, considerando visualmente o tamanho amostral. As linhas de tendência demonstram redução das taxas de deficiência de folato sérico entre os anos investigados, para os três grupos de interesse, sendo as maiores reduções observados nos grupos de lactantes e gestantes (Gráficos 1 e 2). No entanto, as prevalências de hipovitaminose de B12 parecem aumentar no período analisado entre as gestantes e mulheres em idade fértil (Gráfico 3).

Gráfico 1 – Prevalência de deficiência de Folato Sérico (menores pontos de corte)

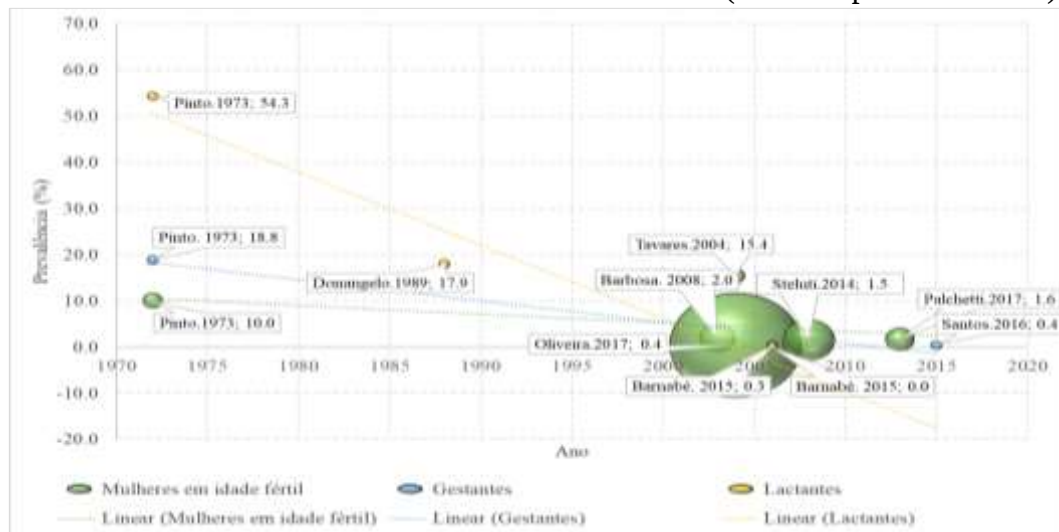


Gráfico 2 – Prevalência de deficiência de Folato Sérico (maiores pontos de corte)

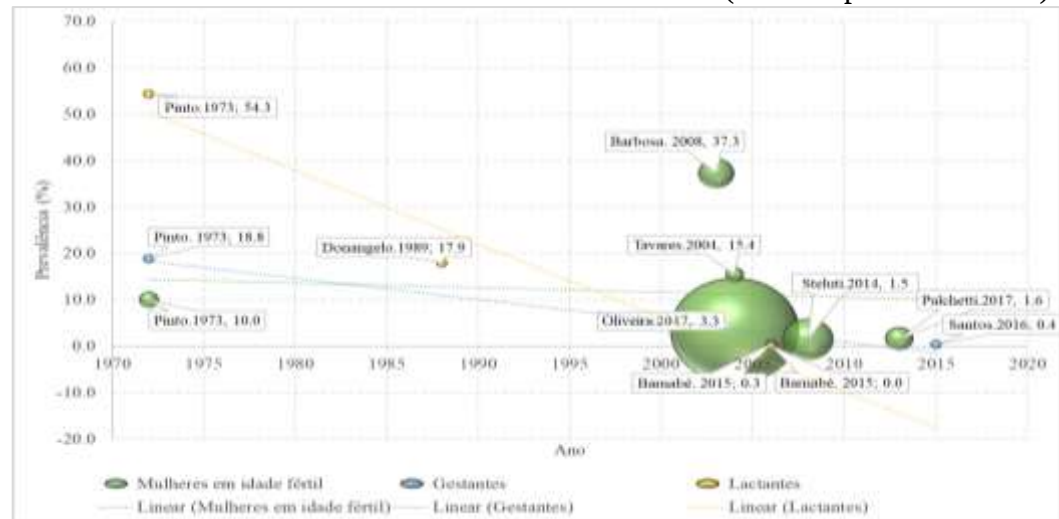
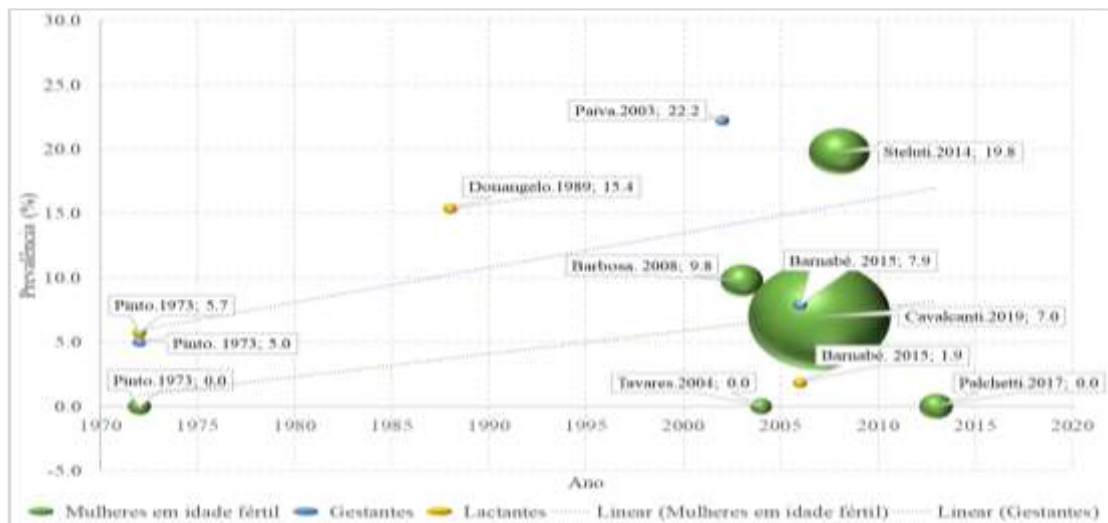


Gráfico 3 – Prevalência de deficiência de Vitamina B12



Notas: Taxas de prevalência de deficiência de folato sérico (gráficos A e B) e de vitamina B12 (gráfico C) de acordo com o ano em que foi investigada. O tamanho do círculo/marcador é proporcional ao tamanho amostral analisado em cada estudo incluído. As linhas de tendência lineares foram plotadas quando na inspeção visual do gráfico foi identificada tendência. Fonte: do autor.

Para as mulheres em idade fértil, seis estudos foram incluídos na metanálise para folato sérico ^{33-35,37,39,41,42}. A prevalência global de deficiência com os menores pontos de corte utilizados foi de 2,0% (95% IC 0,0-6,0 e $I^2 = 81,41\%$) e com os maiores pontos de cortes, 9,0% (95% IC 2,0-19,0 e $I^2 = 94,93\%$). Em relação à vitamina B12, a prevalência global de deficiência nesta população foi de 5,0% (95% IC 1,0-11,0 e $I^2 = 89,9\%$) ^{27-30,33-35,37,41,42}. Para as gestantes, em relação à deficiência de folato sérico, a prevalência global foi de 5,0% (95% IC 0,0-14,0 e $I^2 = 93,32\%$) ^{31,32,42,43} e para vitamina B12, a prevalência global de deficiência foi de 8,0% (95% IC 2,0-16,0 e $I^2 = 75,67\%$) ^{31,32,40,42}. Em ambas análises de gestantes, o estudo de Pinto et al. (1973) ⁴² teve duas entradas, devido a subdivisão das gestantes. Para as lactantes, três estudos foram incluídos na metanálise ^{31,32,38,42}, sendo que o estudo de Donangelo ³⁸ também apresentou duas entradas na análise devido à subdivisão em dois grupos no estudo. Neste grupo, a prevalência global de deficiência de folato sérico foi de 18,0% (95% IC 0,0-49,0 e $I^2 = 94,32\%$) e para vitamina B12 a prevalência global foi de 6,0% (95% IC 0,0-20,0 e $I^2 = 84,38\%$). Em todas as análises globais foram encontradas alta heterogeneidade ($> 75\%$) (figuras não mostradas). Ressalta-se que o estudo de Tedesco et al. (2016) ³⁶ não foi incluído nas metanálises, por ter sido realizado apenas com mulheres em idade fértil com obesidade, tendo sido combinado com o estudo de Oliveira et al. (2017) ³⁹ apenas para a metanálise de mulheres em idade fértil obesas e para folato sérico.

Devido à alta heterogeneidade, as análises de subgrupo para cada vitamina analisada foram realizadas com base no local de origem da amostra investigada, idade, ano de coleta de dados e ponto de corte utilizado para deficiência (Tabela 5 e 6).

A análise de subgrupo da prevalência de deficiência da Vitamina B12 em mulheres em idade fértil evidenciou que com base na região, o Sudeste apresentou prevalência de deficiência de 12,0% (95% IC 9,0-16,0) ^{33,34,37,41}. A faixa etária de 10 a 49 anos de idade ²⁷⁻³⁰ apresentou maior prevalência do que a amostra estratificada apenas para adultos (≥ 19 anos) ^{33-35,37,41}, 9,0% (95% IC 7,0-10,0) e 3,0% (95% IC 1,0-7,0), respectivamente. De acordo com o ano de realização do estudo, a análise de subgrupo apenas foi possível para a década de 2000 a 2010 ^{27-30,33-35,37}, em que a prevalência foi de 9,0% (95% IC 4,0-15,0 e $I^2 = 52,72\%$). Por fim, na análise de acordo com ponto de corte para deficiência mais utilizado (≤ 200 ng/mL) ^{27-30,33,34,37,41} foi identificada prevalência de 8,0% (95% IC 3,0-15,0) com heterogeneidade de $I^2 = 51,13\%$. Para as gestantes, as maiores prevalências encontradas foram: na região Sudeste, em estudos realizados entre 2000 a 2010 e com ponto de corte para deficiência de ≤ 200 pg/mL. Os mesmos estudos compunham esses subgrupos ^{31,32,40} e a prevalência encontradas foi a mesma de 9,0% (95% IC 6,0-12,0). Para o grupo das lactantes, a metanálise apenas foi possível para a região Sudeste ^{31,32,38} e para publicações realizadas antes de 1990 ^{38,42}, a prevalência subgrupada

de deficiência foi de 6,0% (95% IC 2,0-11,0) e 9,0% (95% IC 4,0-15,0), respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5 – Análise de subgrupos da prevalência de deficiência da Vitamina B12 para cada população incluída por região, idade, ano de coleta de dados e ponto de corte utilizado para deficiência utilizando o teste I^2 para heterogeneidade

Subgrupo	Número de estudos em cada subgrupo	Prevalência de deficiência (%) com Intervalo de confiança (95% IC)	P valor do teste de heterogeneidade	I^2 (%)
MULHERES EM IDADE FÉRTIL				
Região				
Sudeste	3	12,0 (9,0-16,0)	-	0,0
Nordeste	1	7,0 (6,0-9,0)	-	-
Centro-Oeste	1	0,0 (0,0-12,0)	-	-
Norte	1	0,0 (0,0-13,0)	-	-
Idade				
10-19 anos	1	13,0 (6,0-23,0)	-	-
≥ 19 anos	3	3,0 (1,0-7,0)	0,0	0,0
10-49 anos	2	9,0 (7,0-10,0)	-	0,0
Não especificada	1	0,0 (0,0-12,0)	-	-
Ano da coleta de dados				
< 1990	1	0,0 (0,0-12,0)	-	-
2000-2010	4	9,0 (4,0-15,0)	0,01	52,72
2010-2020	1	0,0 (0,0-6,0)	-	-
Ponto de corte para deficiência				
≤ 140 pg/mL	1	0,0 (0,0-12,0)	-	-
≤ 190 pg/mL	1	0,0 (0,0-13,0)	-	-
≤ 200 pg/mL	4	8,0 (3,0-14,0)	0,0	51,13
GESTANTES				
Região				
Sudeste	2	9,0 (6,0-12,0)	-	0,0
Centro-Oeste	1	4,0 (0,0-9,0)	-	0,0
Ano da coleta de dados				
< 1990	1	4,0 (0,0-9,0)	-	0,0
2000-2010	2	9,0 (6,0-12,0)	-	0,0
Ponto de corte para deficiência				
≤ 140 pg/mL	1	4,0 (0,0-9,0)	-	0,0
≤ 200 pg/mL	2	9,0 (6,0-12,0)	-	0,0
LACTANTES				
Região				
Sudeste	2	6,0 (2,0-11,0)	-	0,0
Centro-Oeste	1	6,0 (1,0-19,0)	-	-
Ano da coleta de dados				
< 1990	2	9,0 (4,0-15,0)	-	0,0
2000-2010	1	2,0 (0,0-10,0)	-	-

Fonte: do autor.

Para a análise de subgrupos da prevalência de deficiência de folato sérico para as mulheres em idade fértil foram realizadas dois conjuntos de análises, uma nas quais os estudos

com mais de um ponto de corte foram introduzidos com os menores valores, e outra, com os maiores valores. A análise com os menores pontos de corte demonstrou que no Sudeste^{33,34,37,41} a prevalência de deficiência desta vitamina na subamostra foi de apenas 2,0% (95% IC 0,0-3,0). Na análise com os maiores pontos de corte, essa prevalência sobe para 7,0% (95% IC 5,0-10,0). Quanto à idade, a análise de subgrupo apenas foi possível para o subgrupo de adultas (≥ 19 anos)^{33-35,37,39,41}, na análise realizada com os menores pontos de corte, não se encontrou prevalência de deficiência e com os maiores pontos de corte, foi de 8,0% (95% IC 1,0-20,0) com alta heterogeneidade ($I^2 = 79,50$). Para a análise com menores pontos de corte, a prevalência de ácido fólico na década de 2000^{33-35,37,39} foi de 1,0% (95% IC 0,0-2,0) com heterogeneidade de $I^2 = 16,26\%$ e com os maiores pontos de corte, aumentou para 11,0% (95% IC 2,0-25,0) com alta heterogeneidade ($I^2 = 84,33$). Por fim, na análise apenas com os estudos que adotaram o ponto de corte para deficiência de folato sérico < 3 ng/mL^{33-35,37,39,41} foi identificada prevalência de 1,0% (95% IC 0,0-2,0) com heterogeneidade baixa de $I^2 = 10,81\%$, enquanto que na análise com estudos que adotaram pontos de corte < 4 ng/mL^{39,42}, a prevalência foi de 3,0% (95% IC 2,0-4,0) (Tabela 6).

Além desses subgrupos foi conduzida metanálise para verificar a diferença entre as taxas de deficiência com a obrigatoriedade da fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido fólico estabelecida pela Resolução RDC nº 344/2002⁴⁵. Considerando tanto as análises com menores pontos de corte, quanto com maiores pontos de corte para deficiência, a prevalência em mulheres em idade fértil SE reduz de 3,0% (95% IC 0,0-7,0)^{37,42} para 0,0% (95% IC 0,0-1,0)^{33-35,39,41} e de 30,0% (95% IC 22,0-38,0)^{37,42} para 3,0% (95% IC 2,0-3,0)^{33-35,39,41}, respectivamente (Tabela 6).

A análise de subgrupos da prevalência de deficiência do folato sérico para gestantes revelou taxas de 2,0% (95% IC 0,0-3,0) para os estudos com ponto de corte para deficiência de ≤ 4 ng/mL^{31,32,42}. Para lactantes, na região Sudeste^{31,32,38}, a prevalência de deficiência foi de 6,0% (95% IC 2,0-12,0); dentre os estudos realizados anterior a 1990^{38,42}, a prevalência foi de 29,0% (95% IC 20,0-38,0); e, segundo o ponto de corte para o diagnóstico da deficiência, < 4 ng/mL^{31,32,42}, a prevalência foi de 12,0% (95% IC 6,0-20,0) (Tabela 6).

Ao avaliar as mulheres em idade fértil com obesidade^{36,39} segundo os pontos de corte utilizados de < 3 ng/mL e < 4 ng/mL, as prevalências subgrupadas encontradas foram de 1,0% (95% IC 0,0-3,0) e 7,0% (95% IC 3,0-12,0), respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 – Análise de subgrupos da prevalência de deficiência do Folato sérico para cada população incluída por região, idade, ano de coleta de dados, fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico e ponto de corte utilizado para deficiência utilizando o teste I^2 para heterogeneidade

Subgrupo	Número de estudos em cada subgrupo	Prevalência de deficiência (%) com Intervalo de confiança (95% IC)	P valor do teste de heterogeneidade	I^2 (%)
MULHERES EM IDADE FÉRTIL				
Ponto de corte para deficiência				
< 3 ng/mL	5	1,0 (0,0-2,0)	0,33	10,81
< 4 ng/mL	2	3,0 (2,0-4,0)	-	0,0
< 6 ng/mL	1	37,0 (28,0-47,0)	-	-
Análise de subgrupo utilizando menores pontos de corte				
Região				
Sudeste	3	2,0 (0,0-3,0)	-	0,0
Sul	1	0,0 (0,0-1,0)	-	-
Centro-Oeste	1	10,0 (2,0-27,0)	-	-
Norte	1	15,0 (4,0-35,0)	-	-
Idade				
≥ 19 anos	5	0,0 (0,0-1,0)	0,62	0,0
10-19 anos	1	3,0 (0,0-10,0)	-	-
10-49 anos	1	1,0 (0,0-4,0)	-	-
Não especificada	1	10,0 (2,0-7,0)	-	-
Ano da coleta de dados				
< 1990	1	10,0 (2,0-27,0)	-	-
2000-2010	4	1,0 (0,0-2,0)	0,27	16,26
2010-2020	1	2,0 (0,0-9,0)	-	-
Fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico				
< 2004	2	3,0 (0,0-7,0)	-	0,0
≥ 2004	4	0,0 (0,0-1,0)	-	0,0
Análise de subgrupo utilizando maiores pontos de corte				
Região				
Sudeste	3	7,0 (5,0-10,0)	-	0,0
Sul	1	3,0 (2,0-4,0)	-	-
Centro-Oeste	1	10,0 (2,0-27,0)	-	-
Norte	1	15,0 (4,0-35,0)	-	-
Idade				
≥ 19 anos	5	8,0 (1,0-20,0)	0,0	79,50
10-19 anos	1	3,0 (0,0-10,0)	-	-
10-49 anos	1	1,0 (0,0-4,0)	-	-
Não especificado	1	10,0 (2,0-27,0)	-	-
Ano da coleta de dados				
< 1990	1	10,0 (2,0-27,0)	-	-
2000-2010	4	11,0 (2,0-25,0)	0,0	84,33
2010-2020	1	2,0 (0,0-9,0)	-	-
Fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico				
< 2004	2	30,0 (22,0-38,0)	-	0,0
≥ 2004	4	3,0 (2,0-3,0)	-	0,0
GESTANTES				
Ponto de corte para deficiência				
< 3 ng/mL	1	0,0 (0,0-1,0)	-	-
< 4 ng/mL	2	2,0 (0,0-3,0)	-	0,0
LACTANTES				
Região				
Sudeste	2	6,0 (2,0-12,0)	-	0,0
Centro-Oeste	1	54,0 (37,0-71,0)	-	-
Ano da coleta de dados				
< 1990	2	29,0 (20,0-38,0)	-	0,0
2000-2010	1	0,0 (0,0-7,0)	-	-
Ponto de corte para deficiência				
< 3 ng/mL	1	17,0 (9,0-28,0)	-	0,0
< 4 ng/mL	2	12,0 (6,0-20,0)	-	0,0
MULHERES EM IDADE FÉRTIL COM OBESIDADE				
Ponto de corte para deficiência				
< 3 ng/mL	2	1,0 (0,0-3,0)	0,0	0,0
< 4 ng/mL	2	7,0 (3,0-12,0)	0,0	0,0

Fonte: do autor.

As análises de subgrupos tiveram redução considerável da heterogeneidade observada nas metanálises globais para cada nutriente e cada grupo populacional, demonstrando que as variáveis geográficas, demográficas e pontos de corte utilizada para o diagnóstico de deficiência são importantes fontes de heterogeneidade, e aparentemente, modificadores do efeito analisado.

Devido ao baixo número de estudos identificados e incluídos nestas metanálises (<10), não foi possível realizar outras análises planejadas como viés de publicação e metarregressão.

5.3.1 Análise do risco de viés dos estudos

A análise do risco de viés dos estudos incluídos e a avaliação dos domínios de cada estudo estão apresentados na Tabela 7. Nenhum estudo teve todos os critérios classificados como adequado. Salienta-se:

- a) Metade dos estudos incluídos ^{31-36,39,41} não objetivaram realizar a análise das taxas de deficiências de vitaminas do complexo B apenas em mulheres em idade fértil, gestantes ou lactantes, considerando também, homens, idosos e crianças como amostra de estudo, sendo então uma subamostra. Dada a generalidade da população alvo definida como elegível, a distribuição das variáveis sociodemográficas não foi levada em consideração neste item para avaliar a representatividade destas em relação à população local total. Todavia, destaca-se que apenas o estudo de Steluti ^{33,34} foi de base populacional. No entanto, foi desenhado para representar homens e mulheres de todas as faixas etárias residentes na cidade de São Paulo, e por isto, não foi considerado adequado.
- b) Em relação ao recrutamento da amostra, apenas um estudo ²⁷⁻³⁰ apresentou adequadamente o processo de amostragem, com seleção aleatória/randomizada. Outros dois ^{36,39}, de design transversal, com coleta de dados retrospectivos, foram desconsiderados da análise. Os que apresentaram seleção por conveniência ^{31,32,35,37,38,40-42} foram considerados inadequados e foram a maioria.
- c) Considerando um tamanho de amostra hipotético de 138 mulheres, necessário para identificar uma taxa de prevalência de deficiência de até 10% (com base nos resultados globais obtidos da combinação dos estudos elegíveis na metanálise), a maioria ^{31,32,35-38,40-42} teve tamanho de amostra considerada insatisfatória. Ainda, metade dos oito estudos ^{31,32,38,40,42} com tamanho amostral insatisfatório também apresentaram perdas maiores que 5% dos indivíduos recrutados e que foram analisados quanto aos desfechos de nosso interesse, implicando em importantes vieses de seleção e aderência. A maioria das perdas foram devidas ao processamento do material sanguíneo de análise.

- d) Todos os estudos utilizaram métodos bioquímicos aceitáveis para a identificação do evento de interesse. No entanto, as condições de preparo do participante e de coleta e processamento do material de análise não foram informadas satisfatoriamente em cinco estudos ^{27-30,38-40,42}, e em três ³⁵⁻³⁷, estava pouco claro para julgar se estes procedimentos foram idênticos para todas as mulheres analisadas.
- e) Foram elencadas variáveis sociodemográficas e clínicas como possíveis modificadores do efeito e por isto, os estudos deveriam apresentar na descrição da amostra, pelo menos, faixa etária, dados socioeconômicos e raça/etnia, além do local e período de recrutamento. Para estudos com gestantes, deveria incluir a descrição do período gestacional. Estas descrições foram apresentadas apenas em quatro estudos ^{27-32,39,43}.

Tabela 7 – Avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8*	Q9
Barbosa. 2008 ³⁷	✓	✗	✗	✗	✓	✓	PC	NA	✓
Barnabé. 2015 ^{31,32}	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	NA	✗
Cavalcanti. 2019 ²⁷⁻³⁰	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	NA	✓
Donangelo. 1989 ³⁸	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	NA	✗
Oliveira. 2017 ³⁹	✗	NA	✓	✓	✓	✓	✗	NA	✓
Paiva. 2003 ⁴⁰	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	NA	✗
Palchetti. 2017 ⁴¹	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	NA	✓
Pinto. 1973 ⁴²	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗	NA	✗
Santos. 2016 ⁴³	✓	PC	✓	✓	✓	✓	✓	NA	✗
Steluti. 2014 ^{33,34}	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✓	NA	✓
Tavares. 2004 ³⁵	✗	✗	✗	✗	✓	✓	PC	NA	✓
Tedesco. 2016 ³⁶	✗	NA	✗	✗	✓	✓	PC	NA	✓
TOTAL (%):	50,0	8,3	33,3	33,3	100	100	33,3	0	58,3

Legenda: ✓ – Sim; ✗ – Não; PC – Pouco Claro; NA – Não aplicável

Q1 - A amostra foi apropriada para abordar a população-alvo (mulheres em idade fértil, gestantes ou lactantes de um determinado local/cidade/estado/região do Brasil)?

Q2 - As participantes do estudo foram amostradas de maneira apropriada?

Q3 - O tamanho da amostra foi adequado?

Q4 - Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?

Q5 - A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?

Q6 - Foram usados métodos válidos para a identificação deficiência da vitamina do complexo B estudada?

Q7 - A deficiência da vitamina do complexo B estudada foi medida de forma padrão e confiável para todas as participantes?

Q8 - Houve análise estatística apropriada?

*Todos receberam a avaliação “NÃO APLICÁVEL”, pois os dados estatísticos não foram extraídos, somente o número de casos e de indivíduos avaliados. A prevalência foi calculada posteriormente.

Q9 - A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada de maneira adequada?

Fonte: do autor.

5.4 Discussão

Esta revisão analisou sistematicamente os estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no

Brasil. Foram identificados apenas estudos que investigaram as deficiências de folato, vitaminas B12 e B6.

As prevalências de deficiências de B12 encontradas variaram entre estudos que não encontraram nenhuma deficiência e estudos com prevalência de até 20% em mulheres em idade fértil ^{33,34}, 22% para gestantes ⁴⁰, e 29,0% para lactantes ³⁸. Gestantes e lactantes apresentaram maiores taxas de deficiências nos estudos incluídos. Além disso, através das análises do gráfico de linhas temporais das prevalências de vitamina B12 (Figura 2C) com linhas de tendência podemos perceber tendência no aumento da prevalência dessa hipovitaminose em mulheres em idade fértil e gestantes.

Ressalta-se que as causas mais comuns da deficiência de vitamina B12 são relacionadas ao baixo consumo de alimentos de origem animal e má absorção. Esta deficiência também pode ocorrer em situações nas quais a necessidade fisiológica está aumentada, incluindo, gestação e lactação. Em gestantes aumenta o risco de malformação fetal, podendo levar a defeitos no tubo neural e em lactantes, pode ocasionar problemas ao bebê como atraso no desenvolvimento, hipotonia, ataxia e inclusive essas alterações podem comprometer a qualidade do leite materno, e consequentemente favorecer deficiências no lactente ⁴⁶⁻⁴⁹. Entretanto, quanto a prevalência de deficiência em gestantes não podemos descartar o efeito da hemodiluição sobre as concentrações de vitamina B12, essa característica acentua-se a partir do segundo semestre de gravidez e é um fator que dificulta o diagnóstico correto ⁵⁰.

Os programas de suplementação alimentar não incluem a vitamina B12 e a indicação para suplementação principalmente em gestantes pode ser necessária, mas ainda não é mandatória. Também como forma de prevenção, a fortificação com vitamina B12 das farinhas é cada vez mais recomendada nos países em desenvolvimento ^{51,52}.

A concentração de folato eritrocitário é considerado um melhor indicador para determinar a adequação do folato do que o sérico, sendo um indicador de longo prazo do status do folato, uma vez que reflete as concentrações de folato intracelular e a renovação do folato nos últimos 120 dias ⁴⁶. Em nosso estudo podemos observar prevalências de deficiência de folato eritrocitário que variaram de 0,09% ²⁷⁻³⁰ a 2,0% ³⁷ em mulheres em idade fértil e de 25,0% em gestantes ⁴⁰.

Já o folato sérico reflete as mudanças recentes na ingestão de folato e é a forma de transporte do folato para o tecido e durante a gravidez para o feto. Em nosso estudo, os dados encontrados para gestantes, em geral, não evidenciaram a prevalência de deficiência de folato sérico, exceto no estudo de Pinto et al. ⁴² que apresentou prevalência de deficiência de 12,0% em gestantes com menos de 20 semanas gestacionais e de 24,0% em gestantes com mais de 20

semanas gestacionais. Nos estudos que não encontraram deficiência, cerca da metade das mulheres referiram utilizar algum tipo de suplemento vitamínico ^{31,32,43}, seja multivitamínico ou somente de ácido fólico e o estudo de Pinto et al. ⁴² não descreveu se houve suplementação. Também podemos notar que há uma tendência de redução das taxas de prevalência de deficiência de folato sérico nos três grupos de interesse. A suplementação de ácido fólico é recomendada em uma dose diária de 400 µg por pelo menos 30 dias antes da concepção e até o primeiro trimestre de gestação para prevenir defeitos do tubo neural, e manter até o final da gestação a fim de evitar anemia megaloblástica ⁵³⁻⁵⁵. A suplementação universal pode ter contribuído para obtenção de concentrações adequadas de folato em quase todas as gestantes. O resultado elevado encontrado por Pinto et al. ⁴² é um estudo mais antigo, num período em que a suplementação de ácido fólico não era mandatória ou por limitações do método de análise.

No Brasil, outra estratégia adotada para a prevenção da deficiência de ácido fólico é o enriquecimento obrigatório das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico que foi implementada através da Resolução RDC nº 344/2002, com adequação das empresas até meados de 2004. As análises estratificadas com ponto de corte para o ano de 2004 demonstraram menores prevalências de deficiência após a fortificação obrigatória, o que reforça a importância dessa estratégia. Infelizmente para gestantes e lactantes, as análises não puderam ser realizadas devido à falta de publicações. A revisão sistemática de Brito et. al ⁵⁶ corrobora com os nossos dados e mostra que após a introdução da fortificação com ácido fólico, a deficiência de folato na América Latina e no Caribe parece não ser mais um problema de saúde pública.

Ainda não existe um consenso sobre o ponto de corte adequado para deficiência de folato e de vitamina B12. Os valores podem divergir de acordo com o método para mensuração das concentrações. O folato pode ser mensurado através da sua concentração sérica e também pela concentração nos eritrócitos. Em relação ao folato sérico, o ponto de corte para deficiência mais recomendado é o de 3 ng/mL ⁵⁷⁻⁵⁹, mas alguns estudos apontam deficiência a partir de valores abaixo de 4ng/mL ^{60,61}. Já para o folato eritrocitário, concentrações entre 140-150 ng/mL ^{57,59,60,62} denotam deficiência. A respeito da vitamina B12, a medida da concentração sérica é o teste mais utilizado para verificar o estado nutricional desta vitamina devido ao seu baixo custo, inclusive é amplamente usado em estudos epidemiológicos. Muitos estudos mostram que valores abaixo de 200 pg/mL apontam a presença de deficiência ^{57,59,60,63-65}. Os limites apropriados para a gravidez são também incertos, apesar de grávidas possuírem um maior risco de deficiência, utilizam-se os mesmos pontos de corte para deficiência que para adultos em geral ^{56,60}. Sugere-se que para redução do risco de má formação fetal, como defeitos

no tubo neural, as concentrações ideais destas vitaminas devem ser acima de 400 ng/mL para folato eritrocitário ⁴⁶, 7 ng/mL para folato sérico e 400 pg/mL para vitamina B12 ⁵⁹.

O nosso estudo previa em seu escopo a inclusão de mulheres em idade fértil com obesidade, 2 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos ^{36,39}. O estudo de Tedesco et al. ³⁶ foi realizado com mulheres com obesidade em pré-operatório para cirurgia bariátrica, nele podemos notar que essas mulheres possuíam prevalência de deficiência elevada de ácido fólico com os dois pontos de corte de diagnóstico incluídos: < 3 ng/mL: 34,8% e < 4 ng/mL: 65,2%. Já Oliveira et al. ³⁹ que foi um estudo realizado com amostra de uma coorte de nascimento, obteve valores menores: 0,0% e 2,0%, respectivamente. Esse resultado elevado de Tedesco et al. ³⁶ pode ser explicado por estas pacientes estarem, muito provavelmente, em dietas pré-operatórias de restrição energética, logo não atingiriam as demandas necessárias e ainda contribuindo para um aumento da situação estresse fisiológico. Portanto esse resultado pode não refletir a real taxa ⁶⁶⁻⁶⁸.

Sabe-se que a obesidade está associada a um status corporal insuficiente de micronutrientes, inclusive de vitaminas que podem acarretar em deficiências. Alguns estudos mostram que indivíduos adultos com obesidade possuem demandas de micronutrientes diferentes de indivíduos adultos eutróficos, possivelmente maiores ⁶⁷⁻⁶⁹. Nossos achados não puderam contribuir com essa questão. Recomenda-se investigar mais para esclarecer se de fato mulheres com obesidade possuem taxas maiores de deficiências de ácido fólico e outras vitaminas.

O estudo de Tavares et al. (2004) ³⁵, realizado com indígenas Parkatêjê, apresentou a maior taxa de prevalência de deficiência de folato sérico em mulheres em idade fértil: 15,0%. Estudos relatam que os índios Parkatêjê têm sofrido um processo intenso de mudanças culturais nos últimos 20 anos, com modificações de seu padrão nutricional, anteriormente rico em proteínas (principalmente carnes de caças), fibras e vegetais, agora com grande participação de alimentos industrializados, como: óleo de soja, sal, açúcar, café, pão e biscoito. Atividades tradicionais como caça e agricultura foram reduzidas e assim, tornando-os mais sedentários. Esses estudos destacam o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, principalmente nas mulheres ^{35,70,71}. Essa carência nutricional, provavelmente, ocorre devido a essas mudanças no padrão nutricional. Novas pesquisas devem ser realizadas para investigar possíveis carências nutricionais e suas consequências para não apenas para os Parkatêjê, mas também para outros povos indígenas. Caso essas novas investigações comprovem essas deficiências, políticas públicas de prevenção e tratamento devem ser implementadas junto com atividades de educação

nutricional e promoção de estilos de vida mais saudáveis, evidentemente respeitando os hábitos e costumes da cultura desse povo indígena.

As análises globais apresentaram alta heterogeneidade com valores acima de 75%, e ao analisarmos os subgrupos, observamos estratos com estudos mais semelhantes entre si. Nas análises por região e idade não se observou heterogeneidade mostrando que essas variáveis são importantes modificadores do efeito analisado, o que sugere que as taxas devem ser agrupadas por elas e não globalmente, confirmando nossa hipótese inicial de que elas estariam relacionadas com a modificação nas taxas de prevalência de deficiência.

As variáveis ano de coleta de dados e ponto de corte de deficiência também possuem influencia na presença de heterogeneidade, pois observa-se que foram incluídos nessa revisão sistemática estudos muito diferentes uns dos outros, realizados desde a década de 70 até estudos mais atuais, com diferentes métodos e pontos de cortes para diagnóstico de deficiência das vitaminas, o que pode indicar a presença de heterogeneidade clínica e também metodológica.

Em relação aos métodos para diagnóstico dos marcadores bioquímicos, métodos mais antigos, como métodos microbiológicos e com radioisótopos, podem ter uma sensibilidade menor, visto que com o decorrer dos anos, os testes foram se tornando mais sensíveis e também reprodutíveis^{49,72}. Logo os estudos mais antigos^{38,42} podem ter tido suas taxas subestimadas, não tendo sido capazes de encontrar todos os resultados positivos. Da mesma forma que, diferentes métodos possuem diferentes sensibilidades, indicando provável fonte de heterogeneidade entre os estudos incluídos, que não foi possível explorar por metanálise devido ao grande número de métodos utilizados.

Os estudos incluídos nesta revisão possuíam números de participantes baixos, exceto por 3 estudos que possuíam amostras maiores^{27-30,39,43}. Estudos pequenos podem ser estudos poucos precisos devido à presença de maior erro padrão (IC95%) por causa da amostra pequena e consequentemente têm maior influência sobre o desfecho da heterogeneidade entre os participantes. Também se observa que a maioria não era estudo de base populacional, o que pode inflar as análises combinadas pelo baixo número de indivíduos avaliados. Na avaliação crítica da qualidade dos estudos incluídos, observou-se que em relação aos itens sobre a amostragem (tipo de amostra e cálculo da amostra), os estudos apresentaram baixa qualidade com alto risco de viés.

Algumas limitações do presente estudo devem ser levadas em consideração, como a presença de heterogeneidade, mas que foi minimizada por meio da análise de subgrupos. Outra forma de investigar as possíveis causas da heterogeneidade seria através da metarregressão, que permite avaliar o efeito de múltiplos fatores na heterogeneidade, porém o recomendado é a

presença de pelo menos 10 estudos para efetuar tais análises, o que não foi possível. Apesar de todo esforço feito para a identificação dos estudos sobre o tópico, não podemos excluir a presença de viés de publicação. Além disso, a inclusão de estudos com baixos números de participantes e em que sua maioria não houve um processo de amostragem adequado, também podem ter distorcido o real efeito investigado.

Os pontos fortes dessa pesquisa também devem ser mencionados. Até onde se sabe, esta é a primeira revisão sistemática e metanálise de prevalência da deficiência das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil. Esta revisão foi realizada com intuito de conseguir realizar o reconhecimento de um cenário epidemiológico nutricional dessa população. A inclusão de estudos que utilizaram apenas marcadores bioquímicos para avaliação da deficiência de vitamina B e que não possuísem uma amostra em um subconjunto específico da população geral que não representasse a população como um todo, a inclusão de diferentes tipos de publicações e não apenas artigos científicos, o uso de diferentes estratégias de busca em bases eletrônicas e por meio de pesquisadores/especialistas de áreas de nutrição, medicina e saúde coletiva de todas as Universidades públicas do Brasil, a fim de termos uma busca abrangente e sensível, o piloto da seleção para analisar o nível de concordância através do cálculo do Kappa, foram certamente pontos fortes desta revisão. Também ressaltamos que fizemos diversas tentativas de contato, muitas com sucesso, com os autores para obtenção de resultados adicionais que não foram encontrados nas publicações afim de incluir o maior número de estudos elegíveis e obter informações mais completas.

5.5 Recomendações para pesquisas futuras

Os nossos resultados evidenciam a necessidade de novas pesquisas de âmbito nacional que explorem as taxas dessas vitaminas em todas as regiões brasileiras. Podemos perceber a predominância de estudos mais recentes, para as mulheres em idade fértil e gestantes, realizados, predominantemente, entre os anos 2000 e 2010. Porém em lactantes, apenas estudos conduzidos anteriormente a 1990 foram encontrados, demonstrando ausência de informações atuais sobre taxas de prevalência de deficiência destas vitaminas principalmente para este último grupo. Também se destaca a ausência de informações relativas às vitaminas B1, B2, B3, B5 e B7 nesta população. A distribuição geográfica das amostras investigadas mostrou maior concentração na região Sudeste, sendo necessário expandir estudos para outras regiões do país.

Estudos de base populacional com amostras representativas e procedimentos amostrais mais robustos são necessários para obtenção de um panorama atualizado da prevalência de

deficiência dessas vitaminas em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil. Isso permitirá que providências sejam tomadas de forma mais precisa no âmbito da saúde pública relacionadas a este objeto de investigação. Além disso, é importante realizar também novos estudos com mulheres com obesidade para tentar esclarecer se estas possuem taxas maiores de deficiências de ácido fólico e outras vitaminas do que mulheres eutróficas.

As análises de subgrupos tiveram redução considerável da heterogeneidade observada nas metanálises globais para cada nutriente e cada grupo populacional, demonstrando que as variáveis geográficas, demográficas e pontos de corte utilizada para o diagnóstico de deficiência são importantes fontes de heterogeneidade, e aparentemente, modificadores do efeito analisado. Novos estudos devem analisar as taxas de prevalência também por estas variáveis e não somente globalmente.

5.6 Conclusão

Esta revisão sistemática avaliou a prevalência de deficiências de ácido fólico, vitaminas B12 e B6 em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos de idade), gestantes e lactantes no Brasil e identificou possíveis fatores relacionados a modificação destas taxas. Trata-se de um estudo inédito no Brasil, sendo esta a primeira revisão sistemática e metanálise com estes objetivos.

Esta pesquisa evidenciou a presença de prevalência de deficiência de vitamina B12 de até 29% em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes e quanto ao folato sérico, em geral, uma baixa prevalência de deficiência nessa população. Inclusive a análise das linhas de tendência comprovou esse resultado, que há tendência de redução na deficiência de ácido fólico e um aumento da vitamina B12. A deficiência de vitamina B12 sérica superando a de folato pode ser preocupante, em virtude do aumento no risco de defeitos no tubo neural e a ausência de programas de prevenção/ tratamento a esta carência nutricional.

Podemos perceber através das análises de subgrupos por região e idade que estas variáveis são importantes modificadores do efeito analisado. Logo mostrando que novos estudos devem analisar as taxas de prevalência também por estas variáveis e não somente globalmente.

Por fim, esperamos que nossos resultados possam subsidiar discussões sobre a necessidade de investigação deste cenário epidemiológico nutricional brasileiro e contribuir para elaboração e implementação de ações estratégicas e políticas públicas voltadas à prevenção, tratamento e redução da carência das vitaminas do complexo B, principalmente da vitamina B12 que é proeminente. Além de gerar discussões sobre o fortalecimento de políticas

públicas já implementadas que objetivam a redução das taxas de deficiência destas vitaminas na população brasileira, como é o caso da política de enriquecimento de farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico.

5.7 Financiamento

Esta pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico (CNPq) – Brasil (443024/2019-7) e pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) – (E-26/200.798/2020). Também tivemos o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. As instituições listadas não estiveram envolvidas no desenho do protocolo, plano de análise, coleta de dados e análises. Além disso, não houve nenhuma contribuição dessas organizações na interpretação e publicação dos resultados.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

5.8 Referências

1. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* [Internet]. 2013 Aug;382(9890):427–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361360937X>
2. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 17];7:1744–68. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
3. WHO. Guidelines on food fortification with micronutrients. Allen L, Benoist B De, Dary O, Hurrell R, editors. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2006. 376 p.
4. Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 28];49:1–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102015000100238&lng=en&tlng=en
5. Bailey RL, West Jr. KP, Black RE. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 28];66(Suppl. 2):22–33. Available from: www.karger.com/anm

6. De Souza WA, Da Costa Vilas Boas OMG. A deficiência de vitamina A no Brasil: Um panorama. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2002;12(3):173–9.
7. Almeida LC, Tomita LY, D’Almeida V, Cardoso MA. Preditores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos das concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitaminas B12 e B6 em mulheres de baixa renda de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2008 [cited 2020 Jun 8];24(3):587–96. Available from: <http://appliedresearch.cancer.gov/DietSys/>
8. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2020 Jun 23];77:826–33. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/77/4/826/4689754>
9. Planells E, Sánchez C, Montellano MA, Mataix J, Llopis J. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult mediterranean population. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2003 [cited 2020 Jun 23];57(6):777–85. Available from: www.nature.com/ejcn
10. Fett CA, Fett WCR, Padovan GJ, Marchini JS. Mudanças no estilo de vida e fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e sistema imune de mulheres sedentárias. *Rev Nutr* [Internet]. 2009 Apr [cited 2020 May 8];22(2):245–55. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732009000200007&lng=pt&tlng=pt
11. Sally E de OF, Anjos LA dos, Ramos EG, Fonseca VDM, Silva B de AM da, Wahrlich V. Dietary intake of pregnant adolescents cared for in primary health care units of a Brazilian urban municipality. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 May 10;35:596–605. Available from: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1412>
12. Park B, Kim J. Oral Contraceptive Use, Micronutrient Deficiency, and Obesity among Premenopausal Females in Korea: The Necessity of Dietary Supplements and Food Intake Improvement. Carpenter DO, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jun 27 [cited 2021 May 28];11(6):e0158177. Available from: www.nih.go.kr/NIH/eng/main.jsp
13. McArthur J, Tang H, Petocz P, Samman S. Biological Variability and Impact of Oral Contraceptives on Vitamins B6, B12 and Folate Status in Women of Reproductive Age. *Nutrients* [Internet]. 2013 Sep 16 [cited 2021 May 28];5(9):3634–45. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrientsArticle
14. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy and lactation in low-to-middle-income developing country settings: Impact on pregnancy outcomes. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(1):4–12.
15. Swaminathan S, Thomas T, Kurpad A V. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):295–306.
16. Darnton-Hill I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. *Curr Dev Nutr* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 20];3(9):nzz075. Available from: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz075>
17. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril*. 2008;89(3):668–76.

18. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Sørensen HT, et al. Folic acid supplement use and menstrual cycle characteristics: A cross-sectional study of Danish pregnancy planners. *Ann Epidemiol*. 2015;25(10):723-729.e1.
19. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 May 25];218(4):379–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817309456>
20. De La Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;107(2):125–34.
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. POF 2017-2018: alimentos frescos e preparações culinárias predominam no padrão alimentar nacional | Agência de Notícias | IBGE [Internet]. Estatísticas Sociais. 2019 [cited 2020 Apr 3]. Available from: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/27298-pof-2017-2018-alimentos-frescos-e-preparacoes-culinarias-predominam-no-padrao-alimentar-nacional?fbclid=IwAR1WYS_GbAVPXgYRRw2Sz0lXxm9hp8bNBbj6-zoydsc986
22. Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI; 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL>
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2021 May 28];372:n71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2021 May 31];5(1):210. Available from: <https://link.springer.com/epdf/10.1186/s13643-016-0384-4>
25. Z M, S M, K L, D R, C T. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Heal* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 31];13(3):147–53. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.htmlwww.joannabriggs.org>
26. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 2003 Sep 6 [cited 2021 Jun 16];327:557–60. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.327.7414.557>
27. Cavalcanti R de AS. Concentrações séricas de vitamina B2, folato intra-eritrocitário e hemoglobina em mulheres em idade fértil e sua associação com variáveis sócio-econômicas, demográficas, antropométricas e do estilo de vida. Universidade Federal de Pernambuco; 2018.
28. de Andrade Silva Cavalcanti R, Diniz A da S, de Arruda IKG. Concentrations of Intra-erythrocyte Folate, Serum Vitamin B12, and Hemoglobin in Women of Childbearing Age and Associated Factors. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2019 Nov 17;38(8):739–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2019.1592725>
29. Porto IVP. Níveis de Homocisteína em mulheres em idade reprodutiva na cidade do

Recife/PE. Universidade Federal de Pernambuco; 2017.

30. Dantas JA. Consumo alimentar e concentrações intra-eritrocitárias de folato em mulheres em idade reprodutiva do Recife/PE, após a regulamentação da fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. Universidade Federal de Pernambuco; 2009.
31. Barnabé A. Prevalência Das Deficiências De Ácido Fólico, Vitamina B12 E Ferro Em Diversos Grupos Da População Brasileira, Após O Programa De Fortificação Adotado Pela Anvisa. Universidade Estadual de Campinas; 2014.
32. Barnabé A, Aléssio ACM, Bittar LF, de Moraes Mazetto B, Bicudo AM, de Paula E V, et al. Folate, Vitamin B12 and Homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. *Nutr J* [Internet]. 2015 Dec 19;14(1):19. Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-015-0006-3>
33. Steluti J. Consumo dietético, variantes genéticas e relação com os níveis sanguíneos de folato, ácido fólico não metabolizado e homocisteína após a fortificação mandatória de ácido fólico: estudo de base populacional - ISA - Capital. Universidade de São Paulo; 2014.
34. Steluti J, Selhub J, Paul L, Reginaldo C, Fisberg RM, Marchioni DML. An overview of folate status in a population-based study from São Paulo, Brazil and the potential impact of 10 years of national folic acid fortification policy. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Oct 10;71(10):1173–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2017.60>
35. Tavares EF, Vieira-Filho JPB, Andriolo A, Perez ABA, Vergani N, Sañudo A, et al. Serum total homocysteine levels and the prevalence of folic acid deficiency and C677T mutation at the MTHFR gene in an indigenous population of Amazonia: The relationship of homocysteine with other cardiovascular risk factors. *Ethn Dis*. 2004;14(1):49–56.
36. Tedesco AK, Biazotto R, Gebara TS e S, Cambi MPC, Baretta GAP. Pré e pós-operatório de cirurgia bariátrica: algumas alterações bioquímicas. *ABCD Arq Bras Cir Dig* [Internet]. 2016;29(suppl 1):67–71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000600067&tlng=en
37. Barbosa PR, Stabler SP, Trentin R, Carvalho FR, Luchessi AD, Hirata RDC, et al. Evaluation of nutritional and genetic determinants of total homocysteine, methylmalonic acid and S-adenosylmethionine/S-adenosylhomocysteine values in Brazilian childbearing-age women. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2008 Feb;388(1–2):139–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898107005207>
38. Donangelo CM, Trugo NMF, Koury JC, Barreto Silva MI, Freitas LA, Feldheim W, et al. Iron, zinc, folate and vitamin B12 nutritional status and milk composition of low-income Brazilian mothers. *Eur J Clin Nutr*. 1989;43(4):253–66.
39. Oliveira IO, Silva LP, Borges MC, Cruz OM, Tessmann JW, Motta JVS, et al. Interactions between lifestyle and MTHFR polymorphisms on homocysteine concentrations in young adults belonging to the 1982 Pelotas Birth Cohort. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Feb 19;71(2):259–66. Available from: <http://www.nature.com/articles/ejcn2016193>
40. Paiva A de A, Rondo PHC, Guerra-Shinohara EM, Silva CS. The influence of iron, vitamin B, and folate levels on soluble transferrin receptor concentration in pregnant women. *Clin*

- Chim Acta [Internet]. 2003 Aug;334(1-2):197-203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898103002377>
41. Palchetti CZ, Paniz C, Carli E de, Marchioni DM, Colli C, Steluti J, et al. Association between serum unmetabolized folic acid concentrations and folic acid from fortified foods. *J Am Coll Nutr*. 2017;36(7):572-8.
 42. Pinto A V., Santos F, Almeida AM, Cantuaria AA. Trends of folate and vitamin B12 during pregnancy. *Rev Investig Clin*. 1973;25(2):153-8.
 43. Santos ACB dos. Frequência de consumo de frutas, hortaliças e produtos ultraprocessados e estado nutricional de gestantes de Cruzeiro do Sul, Acre [Internet]. Universidade de São Paulo; 2016. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-28112016-151830/>
 44. Geraldo RRC, Paiva SAR, Pitas AMCDS, Godoy I, Campana AO. Distribution of hipovitaminosis A in Brazil in the last four decades: Dietary intake, clinical signs and biochemical data. *Rev Nutr*. 2003;16(4):443-60.
 45. BRASIL. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002 [Internet]. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.; 2002. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html
 46. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):32-7.
 47. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005 May 1 [cited 2021 Jun 20];81:1206S-1212S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/81/5/1206S/4649784>
 48. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B 12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 26];96(6):384-9. Available from: www.aafp.org/afp.
 49. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 May 15];41(5):323-57. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442005000500007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 50. Souza AI, B. Filho M, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2002;24(1):29-36. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 51. Allen LH. Causes of vitamin B 12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull* [Internet]. 2008 [cited 2020 Apr 17];29(2):20-34. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/15648265080292S105>
 52. Gallagher ML. Capítulo 3 - Ingestão: Os nutrientes e seu metabolismo. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, editors. *Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 13th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 32-128.

53. OMS. Diretriz: Suplementação intermitente de ferro e ácido fólico em gestantes não anêmicas. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013. 34 p.
54. WHO. WHO recommendations on antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience [Internet]. World Health Organization. Geneva; 2016 [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259947/WHO-RHR-18.02-eng.pdf?sequence=1>.
55. Brasil. Programa Nacional De Suplementação De Ferro: Manual de Condutas Gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 24 p.
56. Brito A, Mujica-Coopman MF, Olivares M, López de Romaña D, Cori H, Allen LH. Folate and Vitamin B 12 Status in Latin America and the Caribbean. Food Nutr Bull [Internet]. 2015 Jun 1;36(Suppl. 2):S109–18. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0379572115585772>
57. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Apr 26];166(4):496–513. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12959>
58. NIH. Folate - Health Professional Fact Sheet [Internet]. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. 2021 [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
59. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. Am J Clin Nutr [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2021 Jul 2];94(2):666S-672S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/94/2/666S/4597978>
60. World Health Organization. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B 12 deficiencies. Food Nutr Bull [Internet]. 2008 [cited 2021 Jul 2];29(2):S238–44. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/15648265080292S129>
61. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, Fenech MF, Gregory III JF, Mills JL, et al. Biomarkers of Nutrition for Development - Folate Review. J Nutr [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 2];145:1636S-1680S. Available from: <http://jn.nutrition.org>.
62. WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation [Internet]. 2nd ed. World Health Organization. Bangkok: World Health Organization; 1998 [cited 2020 Apr 5]. 362 p. Available from: www.who.org
63. Allen LH. Vitamin B-12. Adv Nutr. 2012;3:54–5.
64. NIH. Vitamin B12 - Fact Sheet for Health Professionals [Internet]. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. 2021 [cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#en2>
65. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. Front Mol Biosci [Internet]. 2016 Jun 27 [cited 2021 Jul 2];3(27):1–16. Available from: www.frontiersin.org
66. Troesch B, Biesalski HK, Bos R, Buskens E, Calder PC, Saris WHM, et al. Increased Intake of Foods with High Nutrient Density Can Help to Break the Intergenerational Cycle of

- Malnutrition and Obesity. *Nutrients* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 14];7:6016–37. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
67. Agarwal S, Reider C, Brooks JR, Fulgoni VL. Comparison of Prevalence of Inadequate Nutrient Intake Based on Body Weight Status of Adults in the United States: An Analysis of NHANES 2001–2008. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2015 Mar 4;34(2):126–34. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2014.901196>
 68. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part A: Vitamins. *Obes Surg*. 2008;18(7):870–6.
 69. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Jun 21];67(10):559–72. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/67/10/559/1817341>
 70. Capelli J de CS, Koifman S. Avaliação do estado nutricional da comunidade indígena Parkatêjê, Bom Jesus do Tocantins, Pará, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2001;17(2):433–7.
 71. Carlos Alberto Ricardo, Ricardo FP. Sudeste do Pará. In: *Povos indígenas no Brasil 2006-2010*. São Paulo: Instituto Socioambiental; 2011. p. 435–94.
 72. Lee DSC, Griffiths BW. Human serum vitamin B12 assay methods - A review. *Clin Biochem*. 1985;18(5):261–6.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação sistematizou estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de ácido fólico, vitaminas B12 e B6 em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos de idade), gestantes e lactantes no Brasil e identificou possíveis fatores relacionados a modificação destas taxas. As deficiências dessas vitaminas em mulheres é fator de risco para o desenvolvimento de complicações clínicas agudas e crônicas, e para resultados adversos na saúde da mulher e do bebê, como: aborto espontâneo, defeitos do tubo neural, nascimentos prematuros, pré-eclâmpsia, infertilidade, anemias, bebês com baixo peso ao nascer e com problemas cognitivos. Trata-se de um estudo inédito no Brasil, sendo esta a primeira revisão sistemática e metanálise de prevalência da deficiência das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes brasileiras.

Através desta revisão podemos observar que a deficiência de vitamina B12 é proeminente em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes e que medidas relacionadas a prevenção e tratamento devem ser tomadas, tais como suplementação em gestantes e fortificação de farinhas, assim como já é realizado com o ácido fólico. Também podemos observar que em relação ao ácido fólico, os valores de deficiência diminuíram nos estudos realizados após a RDC que regulamentava essa obrigatoriedade de fortificação de farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico, o que corrobora com a eficácia dessa política pública.

Encontramos estudos concentrados na região Sudeste do Brasil e a maioria sendo realizados antes da década de 2010 e em lactantes anteriores ao ano de 1990. Também notamos a ausência de estudos das outras vitaminas do complexo B (B1, B2, B3, B5 e B7). Esses resultados evidenciam a lacuna de conhecimento atual e corroboram com a necessidade de novas pesquisas primárias de âmbito nacional para identificação de um cenário mais atual dessas carências nutricionais.

Também podemos notar através das análises de subgrupos por região e idade que estas variáveis são importantes modificadores do efeito analisado. Logo mostrando que novos estudos devem analisar as taxas de prevalência também por estas variáveis e não somente globalmente, afim de reduzir a heterogeneidade e olhar para estratos com estudos mais semelhantes entre si.

Novos estudos que investiguem a prevalência de deficiência de todas as vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes devem ser realizados, porém estes devem possuir amostras representativas com procedimentos amostrais mais robustos,

como o tipo de amostra e cálculo da amostra adequados, para gerar evidências de melhor qualidade.

Uma melhor compreensão do cenário epidemiológico nutricional relacionado a estas vitaminas em mulheres e também das lacunas de evidências tem implicações importantes para orientar e subsidiar a elaboração de ações estratégicas relacionadas à prevenção, tratamento e redução da carência das vitaminas do complexo B e também para direcionar sobre possíveis estudos necessários no futuro, como novos estudos primários e também, a atualização desta revisão sistemática.

Espera-se que os resultados deste estudo possam informar melhor os profissionais e gestores de saúde e auxiliar no desenvolvimento e fortalecimento de políticas públicas voltadas para esse grupo em específico.

FINANCIAMENTO

Este é um projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), fruto da parceria do CNPq com a Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN) e o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS). Chamada MS – SCTIE – Decit / CNPq nº 26/2019, Nº do processo 443024/2019-7 e também pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) (E-26/200.798/2020).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, através da concessão de bolsa de mestrado para a aluna Tatiane Salgado Galvão de Macedo.

REFERÊNCIAS

AL-TAMIMI, E. K.; HAUB, M. D. Thiamin. **Advances in Nutrition**, v. 8, p. 395–7, 2017.

ALLEN, L. H. Causes of vitamin B 12 and folate deficiency. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 29, n. 2, p. 20–34, 2008.

ALLEN, L. H. Vitamin B-12. **Advances in Nutrition**, v. 3, p. 54–55, 2012.

ALMEIDA, L. C. et al. Preditores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos das concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitaminas B12 e B6 em mulheres de baixa renda de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 3, p. 587–596, 2008.

BOWLING, F. G. Pyridoxine supply in human development. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 22, n. 6, p. 611–618, 2011.

BRASIL. **Assistência Integral à Saúde da mulher: Bases de Ação Programática**. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1984.

BRASIL. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. . 2002.

BRASIL. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Princípios e Diretrizes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. **Saúde do Adolescente: competências e habilidades**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. **Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Princípios e Diretrizes**. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Resolução RDC nº 150, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. . 2017.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Anomalias congênitas no Brasil, 2010 a 2019: análise de um grupo prioritário para a vigilância ao nascimento** Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/3/boletim_epidemiologico_svs_6_anomalias.pdf>.

BUHLING, K. J.; GRAJECKI, D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 25, n. 3, p. 173–180, 2013.

CHAN, Y.-M.; BAILEY, R.; O'CONNOR, D. L. Folate. **Advances in Nutrition**, v. 4, p. 123–125, 2013.

CHAVARRO, J. E. et al. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. **Fertility and Sterility**, v. 89, n. 3, p. 668–676, 2008.

CHAWLA, J.; KVARNBERG, D. Hydrosoluble vitamins. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 120, p. 891–914, 2014.

CLARK, S. F. Vitamins and Trace Elements. In: GOTTSCHLICH, M. M. (Ed.). . **The A.S.P.E.N. Nutrition Support Curriculum: A case-based approach - The adult patient**. [s.l.] American Society for Parenteral and Enteral Nutri., 2007. p. 129–162.

CLAYTON, P. T. B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 29, p. 317–326, 2006.

CUETO, H. T. et al. Folic acid supplement use and menstrual cycle characteristics: A cross-sectional study of Danish pregnancy planners. **Annals of Epidemiology**, v. 25, n. 10, p. 723–729.e1, 2015.

DARNTON-HILL, I. Public Health Aspects in the Prevention and Control of Vitamin Deficiencies. **Curr Dev Nutr**, v. 3, n. 9, p. nzz075, 2019.

DARNTON-HILL, I.; MKPARU, U. C. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. **Nutrients**, v. 7, p. 1744–1768, 2015.

DE LA CALLE, M. et al. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 107, n. 2, p. 125–134, 2003.

DE SOUZA, W. A.; DA COSTA VILAS BOAS, O. M. G. A deficiência de vitamina A no Brasil: Um panorama. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 12, n. 3, p. 173–179, 2002.

DEVALIA, V.; HAMILTON, M. S.; MOLLOY, A. M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. **British Journal of Haematology**, v. 166, n. 4, p. 496–513, 2014.

DIAS, F. M. V. et al. The connection between maternal thiamine shortcoming and offspring cognitive damage and poverty perpetuation in underprivileged communities across the world. **Medical Hypotheses**, v. 80, n. 1, p. 13–16, 2013.

DIBAISE, M.; TARLETON, S. M. Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 34, n. 4, p. 490–503, 1 ago. 2019.

DODD, J. L. Capítulo 20 - Nutrição na idade adulta. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. (Eds.). . **Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 431–441.

EBARA, S. Nutritional role of folate. **Congenital Anomalies**, v. 57, n. 5, p. 138–141, 2017.
FETT, C. A. et al. Mudanças no estilo de vida e fatores de risco para doenças crônicas não

transmissíveis e sistema imune de mulheres sedentárias. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 2, p. 245–255, abr. 2009.

FUJIMORI, E. et al. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 1, p. 145–154, maio 2013.

GALLAGHER, M. L. Capítulo 3 - Ingestão: Os nutrientes e seu metabolismo. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. (Eds.). **Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 32–128.

GANJI, V.; KAFI, M. R. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. **Am J Clin Nutr**, v. 77, p. 826–33, 1 dez. 2003.

GASKINS, A. J. et al. The Impact of Dietary Folate Intake on Reproductive Function in Premenopausal Women: A Prospective Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, 2012.

GASKINS, A. J. et al. Association between serum folate and Vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 4, p. 943–950, 2015.

GASKINS, A. J.; CHAVARRO, J. E. Diet and fertility: a review. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 4, p. 379–389, abr. 2018.

GASPERI, V. et al. Niacin in the central nervous system: An update of biological aspects and clinical applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, p. 974, 2019.

HARRINGTON, D. J. Laboratory assessment of vitamin B12 status. **J Clin Pathol**, v. 70, p. 168–173, 2017.

HIGGINS, J. P. T. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, p. 557–560, 6 set. 2003.

IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline**. Washington (DC): National Academy Press, 1998.

KAZEROONI, T. et al. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 101, n. 2, p. 156–160, 2008.

KELLY, G. S. Pantothenic Acid. **Alternative Medicine Review**, v. 16, n. 3, p. 263–274, 2011.

KENNEDY, D. O. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. **Nutrients**, v. 8, p. 68, 2016.

KERNS, J. C.; ARUNDEL, C.; CHAWLA, L. S. Thiamin Deficiency in People with Obesity. **Advances in Nutrition**, v. 6, p. 147–153, 2015.

KIRKLAND, J. B.; MEYER-FICCA, M. L. Niacin. **Advances in Food and Nutrition Research**, v. 83, p. 83–149, 2018.

KRÄUTLER, B.; HERRMANN, W.; OBEID, R. Cobalmin Deficiency. **Water Soluble Vitamins**, v. 56, p. 301–322, 2011.

KUMAR, N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. In: BILLER, J.; FERRO, J. M. (Eds.). . **Handbook of Clinical Neurology**. 3. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 120p. 915–926.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, mar. 1977.

LANGAN, R. C.; GOODBRED, A. J. Vitamin B 12 Deficiency: Recognition and Management. **American Family Physician**, v. 96, n. 6, p. 384–389, 2017.

LANGAN, R. C.; ZAWISTOSKI, K. J. Update on Vitamin B 12 Deficiency. **American Family Physician**, v. 83, n. 12, p. 1425–1430, 2011.

MARCHIONI, D. M. L.; SLATER, B.; FISBERG, R. M. Aplicação das Dietary Reference Intakes na avaliação da ingestão de nutrientes para indivíduos. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 2, p. 207–216, jun. 2004.

MEYER-FICCA, M.; KIRKLAND, J. B. Niacin. **Advances in Nutrition**, v. 7, p. 556–8, 2016.

MICHELS, K. A. et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. **Human Reproduction**, v. 32, n. 8, p. 1743–1750, 2017.

MUNN, Z. et al. Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Eds.). . **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**. 4. ed. [s.l.] The Joanna Briggs Institute, 2017.

NAING, L.; WINN, T.; RUSLI, B. N. **Practical Issues in Calculating the Sample Size for Prevalence Studies**Archives of Orofacial Sciences. [s.l: s.n.].

NUNN, R. L. et al. Dietary micronutrient intakes among women of reproductive age in Mumbai slums. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, p. 1536–1545, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Mulheres e Saúde: Evidências de hoje, agenda de amanhã**. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 2011.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 5 dez. 2016.

PADOVANI, R. M. et al. Dietary reference intakes: Application of tables in nutritional studies. **Revista de Nutricao**, v. 19, n. 6, p. 741–760, 2006.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 5, p. 323–357, out. 2005.

PINTO, J. T.; ZEMPLINI, J. Riboflavin. **Advances in Nutrition**, v. 7, p. 973–975, 2016.

PLANELLIS, E. et al. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult mediterranean population. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 6, p. 777–785, 2003.

POLEGATO, B. F. et al. Role of Thiamin in Health and Disease. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2019.

POWERS, H. J. Riboflavin (vitamin B-2) and health. **Am J Clin Nutr**, v. 77, p. 1352–60, 2003.

RODRIGUES, H. G. **Estudo da prevalência de defeitos de tubo neural no Brasil e do padrão de consumo de ácido fólico em gestantes do Vale do Jequitinhonha, Brasil**. Brasília: Universidade de Brasília, 2014.

SAEDISOMEOLIA, A.; ASHOORI, M. Riboflavin in Human Health: A Review of Current Evidences. **Advances in Food and Nutrition Research**, v. 83, p. 57–81, 2018.

SAID, H. M. Biotin: Biochemical, Physiological and Clinical Aspects. **Water Soluble Vitamins**, v. 56, p. 1–19, 2011.

SALAM, R. A.; DAS, J. K.; BHUTTA, Z. A. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy and lactation in low-to-middle-income developing country settings: Impact on pregnancy outcomes. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 65, n. 1, p. 4–12, 2014.

SALLY, E. DE O. F. et al. Dietary intake of pregnant adolescents cared for in primary health care units of a Brazilian urban municipality. **Nutrición Hospitalaria**, v. 35, p. 596–605, 10 maio 2018.

SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cadernos de Saude Publica**, v. 23, n. 1, p. 17–24, 2007.

SIJILMASSI, O. Folic acid deficiency and vision: a review. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 257, n. 8, p. 1573–1580, 2019.

SOUTO, K. M. B. A Política de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Uma Análise de Integralidade e Gênero. **SER Social**, v. 10, n. 22, p. 161–182, 2008.

SPRY, C.; KIRK, K.; SALIBA, K. J. Coenzyme A biosynthesis: an antimicrobial drug target. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 32, p. 56–106, 2008.

STANG, J. S.; LARSON, N. Capítulo 19 - Nutrição na Adolescência. In: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. (Eds.). **Krause - Alimentos, Nutrição e**

Dietoterapia. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 410–430.

STANGER, O. Physiology of Folic Acid in Health and Disease. **Current Drug Metabolism**, v. 3, n. 2, p. 211–223, 2005.

STOVER, P. J.; FIELD, M. S. Vitamin B-6. **Advances in Nutrition**, v. 6, p. 132–133, 2015.

SWAMINATHAN, S.; THOMAS, T.; KURPAD, A. V. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 18, n. 3, p. 295–306, 2015.

TALAULIKAR, V. S.; ARULKUMARAN, S. Folic acid in obstetric practice: A review. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 66, n. 4, p. 240–247, 2011.

UELAND, P. M. et al. Direct and Functional Biomarkers of Vitamin B6 Status. **Annual Review of Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 33–70, 2015.

UELAND, P. M. et al. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 53, p. 10–27, 2016.

VALENTIN, M. et al. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. **Annales d'Endocrinologie**, v. 79, n. 2, p. 91–94, abr. 2018.

WHITFIELD, K. C. et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1430, n. 1, p. 3–43, 2018.

WHO. **Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation**. 2. ed. Bangkok: World Health Organization, 1998.

WIEGERT, E. V. M.; CALIXTO-LIMA, L.; COSTA, N. M. B. Capítulo 7: Vitaminas. In: CALIXTO-LIMA, L.; REIS, N. T. (Eds.). **Interpretação de Exames Laboratoriais Aplicados à Nutrição Clínica**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2012. p. 490.

APÊNDICE A – Formulário de Registro do PROSPERO

Systematic review

Please complete all mandatory fields below (marked with an asterisk *) and as many of the non-mandatory fields as you can then click *Submit* to submit your registration. You don't need to complete everything in one go, this record will appear in your *My PROSPERO* section of the web site and you can continue to edit it until you are ready to submit. Click *Show help* below or click on the icon to see guidance on completing each section.

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the P(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Acronyms may be included in titles, but should not be used alone without expansion unless they are regarded as more usual than the expansion (e.g. HIV).

The title in this field must be in English. If the original title is in a different language the English version must be entered here, with the non-English version entered into the field labeled "Original Language Title".

If the final title of the review differs, this can be displayed in the Publication of Final Report Field.

Example: Systematic review and meta-analysis of recurrence and survival following pre- versus post-operative radiation in localized, resectable soft-tissue sarcoma.

Prevalence of vitamin B complex deficiencies in women in reproductive age, pregnant or lactating woman in Brazil: A Systematic Review and meta-analysis

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Example: Revisión sistemática y meta-análisis de la recurrencia y la supervivencia tras la fase de radiación en comparación con post-operatorio en el sarcoma localizados resecables de tejido blando.

Prevalência de deficiências das vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes no Brasil: Revisão Sistemática e metanálise

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

For the purposes of PROSPERO, the date of commencement for the systematic review can be defined as any point after completion of a protocol but before formal screening of the identified studies against the eligibility criteria begins.

A protocol can be deemed complete when it is approved by a funder or the person commissioning the review; when peer review is complete; when the protocol is published or when the authors decide that it is complete and they do not anticipate any major revisions to the design of the systematic review.

This field may be edited at any time. All edits to published records will appear in the record audit trail. A brief explanation of the reason for changes should be given in the Revision Notes facility.

Example: 01 June 2011

15/04/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed. In the absence of an agreed contractual date, a realistic anticipated date for completion should be set. It can be modified should the schedule change. When this date is reached, the named contact will receive an automated email to ask them to provide an update on progress.

This field may be edited at any time. All edits will appear in the record audit trail. A brief explanation of the reason for changes should be given in the Revision Notes facility.

Example: 01 June 2011

31/07/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review. If this field was pre-populated from the initial screening questions then you are not able to edit it until the record is published.

The review has not yet started: Yes

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No

Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No
Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).		

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record. This should be the lead reviewer or a representative of the review team. This person is also responsible for submitting details of any amendments while the review is ongoing and publication details after the review is completed. The named contact is the person to whom users of PROSPERO would send questions or comments.

This field is automatically populated from the named contact's signing in details. The named contact's name will be displayed in the public record.

Example: Dr Joseph Bloggs

N.B. To change the named contact for a published record, send details of the existing and new contact to crdregister@york.ac.uk

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

7. * Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact. This may be a generic email address to which the named contact has access. This field is automatically populated from the named contact's joining details, but can be changed if required. The email address supplied here will be displayed in the public record.

Examples: joseph.bloggs@city.ac.uk or research.secretary@city.ac.uk

8. Named contact address

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information

Give the full postal address for the named contact. (N.B. This field is automatically populated from the named contact's joining details.) This address will be displayed in the public record. If you do not wish it to appear in the public record delete the content of this field.

Example: Alcuin B Block, University of York, York, YO10 5DD, UK

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

(N.B. This field is automatically populated from the named contact's joining details.)

This number will be displayed in the public record. If you do not wish it to appear in the public record delete the content of this field.

Example: +44 (0)10904 321040

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Example: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA)

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country are now mandatory fields for each person.** Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Review team members will be listed 'manuscript' style in the order entered in this list. The named contact will be automatically added to this field, but can be deleted if not a member of the review team. To place the named contact somewhere other than first in order, delete the automatic entry and enter members' details in the required order.

Membership of the review team and details of affiliations can be updated at any time.

All edits will appear in the record audit trail.

Example: Mr Joseph Bloggs, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK. Dr Jane Smith, Department of Health Sciences, University of York, UK. Prof. Steven Jones, Centre for Health Statistics, Medical Research Centre, Canada.

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

Examples: NIHR HTA Programme (Project ref 09/13/02). The Terry Fox New Frontiers Program in Cancer (Ref 201006TFL). Funding provided by Amgen, Merck, Roche, and Sanofi-aventis.

The proposal obtained funding sources from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq - Brazil (Chamada MS-SCTIE-Decit / CNPq Nº 26/2019) and from Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ, Brazil.

Grant number(s)

CNPq Process: 443024/2019-7
FAPERJ Process: 253483

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review. The conflicts of interest listed should cover the review team as a whole, as well as individuals in the team. Conflicts of interest arise when a team member or the team as a whole (e.g. because of the team's institution) has financial or personal relationships that may inappropriately influence (bias) their actions (such relationships are also known as dual commitments, competing interests, or competing loyalties). These relationships vary from being negligible to having great potential for influencing judgment. Not all relationships represent true conflict of interest. On the other hand, the potential for conflict of interest can exist regardless of whether a person believes that the relationship affects his or her scientific judgment. Financial relationships (such as employment, consultancies, stock ownership, honoraria, and paid expert testimony) are the most easily identifiable conflicts of interest and the most likely to undermine the credibility of the review. However, conflicts can occur for other reasons, such as personal relationships, academic competition, and intellectual passion. For the purposes of disclosure, the term "competing interest" should be considered synonymous with conflict of interest.¹
Example: The lead reviewer (JB) has given talks on this topic at workshops, seminars, and conferences for which travel and accommodation has been paid for by the organisers. The other authors declare that they have no known conflicts of interest.

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country are now mandatory fields for each person.**
Example: Dr Eric Porter, Oncologist, University Hospital, Brighton, UK. Clinical advisor.

15. * Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PICO where relevant.
Example: How does pre-operative chemotherapy impact on survival of early stage non-small cell lung cancer compared to surgery alone?

What is the prevalence of the vitamins B complex deficiencies in women in reproductive age, pregnant or lactating woman in Brazil?

16. * Searches.

State the sources that will be searched. Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication period). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment.) The search strategy reported in systematic review protocols should:

- Name all sources that will be used to identify studies for the systematic review. Sources include (but are not limited to) bibliographic databases, reference lists of eligible studies and review articles, key journals, conference proceedings, trials registers, Internet resources and contact with study investigators, experts and manufacturers. Systematic reviews typically use more than one database. Examples of electronic bibliographic databases include MEDLINE, EMBASE, PsycINFO. Other database sources include The Cochrane Library, Health Technology Assessment Database, and Web of Science.
- Search dates (from and to)
- Restrictions on the search including language and publication period
- Whether searches will be re-run prior to the final analysis
- It is considered good practice for searches to be re-run just before the final analyses and any further studies identified, retrieved for inclusion.
- Whether unpublished studies will be sought

Online databases will be searched for: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, SciELO, LILACS and Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações.
 Additional search: a) hand searching of the references of reviews about the theme and eligible studies; b) consultation/contact with Brazilian researchers of the areas of Nutrition, Public Health and Social Medicine by e-mail; and c) list of articles published in Brazilian academic journals not indexed in the online databases searched for.
 No date limits will be included. The official search will occur in 2020, June.
 Language of the study for eligibility: English, Portuguese or Spanish.

17. URL to search strategy.

Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies). Alternatively, an electronic file could be supplied which will be linked to from the Register record. This will be made publicly available from the published record immediately, or it can be held in confidence until the review has been completed, at which time it will be made publicly available.
Example: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/250>
 Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
Examples: Type 2 diabetes. Physical activity in children.

Vitamins B complex deficiencies diagnosed by biochemical parameters in women in reproductive age, pregnant and lactating woman.

Diagnosis of the vitamins deficiency by clinical manifestation/signals will be not eligible.

19. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Example:

Inclusion: Adults with schizophrenia (as diagnosed using any recognised diagnostic criteria). Exclusion: Adolescents (under 18 years of age) and elderly people (over 70).

Women in reproductive age (period from menarche to menopause or age from 15 to 49 y), pregnant or lactating woman.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed. This is particularly important for reviews of complex interventions (interventions involving the interaction of several elements). If appropriate, an operational definition describing the content and delivery of the intervention should be given.

Ideally, an intervention should be reported in enough detail that others could reproduce it or assess its applicability to their own setting.

The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

For reviews of qualitative studies give details of the focus of the review.

Example: Population-level tobacco control interventions are defined as those applied to populations, groups, areas, jurisdictions or institutions with the aim of changing the social, physical, economic or legislative environment to make them less conducive to smoking. These are approaches that mainly rely on state or institutional control, either of a link in the supply chain or of smokers' behaviour in the presence of others.

Examples include tobacco crop substitution or diversification, removing subsidies on tobacco production, restricting trade in tobacco products, measures to prevent smuggling, measures to reduce illicit cross-border shopping, restricting advertising of tobacco products, restrictions on selling tobacco products to minors, mandatory health warning labels on tobacco products, increasing the price of tobacco products, restricting access to cigarette vending machines, restricting smoking in the workplace, and restricting smoking in public places.

Such approaches could also form part of wider, multifaceted interventions in schools, workplaces or communities.³

A prevalence study not have as intervention/exposure.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Control or comparison interventions should be described in as much detail as the intervention being reviewed. If the comparator is 'treatment as usual' or 'standard care', this should be described, with attention being paid to whether it is 'standard care' at the time that an eligible study was done, or at the time the review is done.

Systematic reviews of qualitative studies rarely have a comparator or control; stating 'Not applicable' is therefore acceptable.

Examples: Placebo. A group of hospital in-patients who were not exposed to the infectious agent.

A prevalence study not have a control.

22. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

If different study designs are needed for different parts of the review, this should be made clear. Where qualitative evidence will be incorporated in or alongside a review of quantitative data, this should be stated.

Example: We will include randomised trials to assess the beneficial effects of the treatments, and will supplement these with observational studies (including cohort and case-control studies) for the assessment of harms.

Cross-sectional study or prospective Cohort or observational studies will be eligible. In case of cohort with multiple investigations of our interesting outcome, in global analysis, we will use the rate of the most recent analysis in which it was investigated, but for temporal analysis, all rates investigated in distinct moments of the follow-up will be included.

Only fully published studies in the form of a scientific article or academic thesis, dissertation or monograph will be eligible.

No published studies or studies without full text access, besides conference proceedings, editorials, case reports, case-control, letters and trials will be not eligible.

23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

Include relevant details if these form part of the review's eligibility criteria but are not reported elsewhere in the PROSPERO record.

Examples: Studies in hospital accident and emergency departments. Research in low- and middle-income countries only will be included.

Only studies carried out in Brazil will be eligible.

Studies in any setting (primary care, hospital, outpatient, clinic patients) that represent the general population or subgroups that reflects populational conditions will be eligible.

Sample in a specific subset of the general population: studies carried out only with patients with diseases or any pathological condition (except obesity associated to their

comorbidities); situations that affect the digestion, absorption, metabolization rates and daily requirements of the vitamins like as post-bariatric surgery and athletes will be not eligible. Studies which the vitamins deficiencies are assessed in woman with genetic polymorphisms/variants that affect the body status of the vitamins B complex will be also not eligible. However, studies which determine the prevalence of the polymorphism related to and the deficiency rates of the vitamin B, not conditioning one to another, will be eligible. Studies that original authors were contacted for obtain additional information or data and they were not provided will be excluded.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified primary (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

For systematic reviews of qualitative studies give details of what the review aims to achieve.

Examples: Change in depression score from baseline to the last available follow-up, measured using the Beck Depression Inventory. Five year progression-free survival (measured from randomisation). Establishing the barriers and facilitators to smoking cessation in pregnancy.

Prevalence rates of vitamin B complex deficiencies.

Studies where prevalence data for any vitamin B deficiency can be extracted or calculated will be eligible.

* Measures of effect

Crude prevalence rates (percentage) and respective 95%IC.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified secondary (additional) outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for primary outcomes. Where there are no secondary outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review.

Example: Apgar scores for the baby at 1 and 5 minutes after birth.

* Measures of effect

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Data extraction methods reported in systematic review protocols should include:

Study selection

The number of reviewers applying eligibility criteria and selecting studies for inclusion in the systematic review (good practice suggests more than one individual) and how this will be done (e.g. whether two people will independently screen records for inclusion or whether one will screen and an other check decisions) and whether researchers will be blinded to each other's' decisions.

How disagreements between individual judgements will be resolved

The software system or mechanism for recording decisions

Data extraction

List which data will be extracted from study documents, including information about study design and methodology, participant demographics and baseline characteristics, numbers of events or measures of effect (where applicable). Alternatively, state how this information will be obtained from study investigators.

The number of people extracting or checking received data (good practice suggests more than one individual) and how this will be done (e.g. whether two people will independently extract data or whether one will extract data and an other person check the extracted data).

How disagreements between individual judgements will be resolved

How missing data will be handled including whether study investigators will be contacted for unreported data or additional details.

The means of recording data (e.g. in an excel spreadsheet, in a software system such as Eppi Reviewer)

Another relevant detail that should be included is the software or tool, if any, that will be used for data extraction and management.

An example of such a software tool is the Systematic Review Data Repository-Plus

The results from the literature search will be transferred to Rayyan QCRI, the Systematic Reviews web app (<https://rayyan.qcri.org/welcome>), for the management of the references. In the app, the repeated references will be identified by one reviewer and only one of its multiple records will remain for the next step.

In the phase of study selection, three reviewers will be analyzing the titles, abstracts and full texts for eligibility. They will be blinded and at the conclusion of the process, the judgement of each will be confronted. In case of discrepant judgment about the study eligibility, this study will be analyzed by the three reviewers, and a consensus will be reached by discussion.

Initially, the titles will be read and if it appears eligible, the abstracts and full texts will be read to confirm eligibility.

Data extraction of the eligible studies will be performed by two reviewers, independently, registering the data in a Microsoft Office Excel file. The extracted data by the two reviewers will be confronted and any disagreement resolved by new consultation of the study. In this process, the original authors may be consulted for any additional information not (fully) presented in the publication by email.

The information that will be extracted from the studies are: study identification; year of publication; local (city and State); study design; subpopulation group (pregnant, lactating woman or women not pregnant or lactating) and their characteristics (age range or mean/median, setting of recruitment, proportion of obese or malnourished participants, proportion of chronic diseases; use of medicines; for pregnant, trimester of the analysis); sampling process; number of participants recruited and analyzed; sample size calculation; vitamins B deficiencies investigated and their diagnostic method; the prevalence data and their 95%IC OR the number of cases for prevalence calculation.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

Describe the method of assessing risk of bias or quality assessment. State which characteristics of the studies will be assessed and any formal risk of bias tools that will be used.

Methods for assessing risk of bias reported in systematic review protocols should include:

Which characteristics will be assessed (e.g. methods of randomisation, treatment allocation, blinding).

Whether assessment will be done at study or outcome level

The criteria used to assess internal validity, if formal a risk of bias assessment is planned (e.g. the Cochrane risk of bias tool, ROBINS, QUADAS).

How the results of the assessment will inform data synthesis (where applicable).

The number of reviewers that will be involved in the quality assessment How disagreements between reviewers judgements will be resolved

The risk of bias will be assessed following the JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data. This tool encompasses nine items about the sampling process, sample size, description of the study subjects, identification / diagnosis of the clinical condition, statistical analysis and response rate. Adequation for each domain / items will be classified as adequate (YES), inappropriate (NO), absence of clear information to judgment (UNCLEAR) or not applicable (N / A). This procedure will be done by three reviewers, independently, and the judgments will be confronted. Eventual disagreements in the risk of bias assessment process will be solved by discussion until consensus.

The results of this step be presented in a table, describing the judgment for each domain assessed and their reason (s).

28. * Strategy for data synthesis.

Provide details of the planned synthesis including a rationale for the methods selected. This must not be generic text but should be specific to your review and describe how the proposed analysis will be applied to your data.

Data synthesis methods reported in systematic review protocols should be specific about how they apply to the review and data in question and include:

- Criteria under which the data will be synthesised (e.g. the minimum number of studies or level of consistency required for synthesis)
- Which data will be synthesised including outcomes and summary effect measures (e.g. risk ratios for progression free survival at 2 years)
- The formal method of combining individual study data including, as applicable, information about statistical models that will be fitted (e.g. risk ratios for individual studies will be combined using a random effects meta-analysis) or methods of synthesising qualitative data.

Initially we will do a narrative description of the summary of results.

For the selection process, the results will be presented in accordance with the PRISMA flow diagram. The information about each study extracted (characteristics) will be presented in a summary table.

The results will be presented separately for pregnant, lactating woman and women not pregnant or no lactating and for each vitamin B.

Meta-analysis will be done using random model and using STATA software and the Metaprop package. The proportion (prevalence) of cases will transformed to logit before combine the data in the metanalytic approach. Statistics for heterogeneity (test Q de Cocran and I^2), publication bias (Begg's test, Egger's test and Trim & Fill method) if there are ten or more studies in a global meta-analysis, and sensitivity analysis will be also done. For meta-analysis, we entry in the software the prevalence rates and their 95%IC. When no available in the study, the prevalence will be calculated from number of cases with vitamins B complex deficiencies.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Planned 'subgroup' analysis or investigation of potential effect modifiers in reported in systematic review protocols should include:

- The rationale for the investigation (why are differences anticipated, or why is it important to look separately at different types of study or individual)
- Clear definitions of which types of study or individual will be included in each group (e.g. study design such as randomised/ non-randomised trial, intervention type such as high dose/low dose drug, setting such as hospital/ home care, participant characteristics such as male/female, stage III/stage IV tumour, <18 years/ ≥18 years)
- Details of the planned analytic approach (e.g. meta-regression, tests of interaction between groups, logistic regression using individual-level data). Where applicable this should include details of statistical models to be used.

For each subpopulation of our study (pregnant, lactating woman and women not pregnant or no lactating) and each vitamin B, we intend to stratify the analyzes by:

- Time/Year (temporal analysis), showing the prevalence rates in a timeline graph (< 1979; 1980-89; 1990-99; 2000-10; 2010-20).
- Age group: 15 to 19 y; 20 to 35 y; > 35 y.
- State and Geographic Region of the Brazil: 24 States + Federal District; 5 macro-regions of the country (north, south, southeast; midwest; and northeast).
- For pregnant: trimester of gestation (1st, 2nd or 3th).
- Lactation period: 1st semester; 2nd semester; 2nd year.
- Other that may reduce the possible heterogeneity among the studies and/or modify the prevalence rates.

Individual meta-analysis will be done by each subgroup above described, including only studies that attend this subgroup criteria.

Meta-regression may be applied to investigate these factors/variables associate with the modification of the prevalence rates.

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

N.B. The information required here relates to the topic and outcome of the systematic review rather than the methods to be used. It is used to facilitate accurate searching of the database.

Type of review

Epidemiologic
Systematic review

Health area of the review

Pregnancy and childbirth
Public health (including social determinants of health)

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English
Portuguese-Brazil
Spanish

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

Example: The title for this review and the review protocol are recorded in the Campbell Library as Project 27

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one. This may be to an external site such as a journal or organisational website. Alternatively an unpublished protocol may be deposited with CRD in pdf format. A link to this will be automatically added.

Example: Free C, Phillips G, Felix L, Gaili L, Patel V, Edwards P. The effectiveness of M-health technologies for improving health and health services: a systematic review protocol. BMC Research Notes 2010, 3:250 doi:10.1186/1756-0500-3-250
<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/250>
 No I do not make this file publicly available until the review is complete.

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences. Any knowledge transfer or implementation activities beyond publication of the final report that are planned should be included.

Example: In addition to producing a report for the funders of this review, which will be made available free of charge on their website, a paper will be submitted to a leading journal in this field. Furthermore, should the findings of the review warrant a change in practice, a one page summary report will be prepared and sent to lead clinicians and healthcare professionals in the National Health Service.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

The addition of keywords is particularly important for non-effectiveness reviews. These records are likely to contain fewer relevant terms in other fields such as comparators and outcomes.

Information specialists at the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) will assign MeSH terms, which will appear in the public record.

Example: Systematic review; meta-analysis; recurrence; survival; radiation; resectable; soft-tissue; sarcoma.

Women

Pregnancy

Vitamin B complex

Folate

Vitamin B12

Breastfeeding

Fertility

Fertile period

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

Example: This review is an update of our earlier systematic review and economic model and is being undertaken in the light of the publication of significant new research which will assist in developing our model. The citation for the existing review is Fayter D, Nixon J, Hartley S, Rithalia A, Butler G, Rudolf M, Glasziou P, Bland M, Stirk L, Westwood M. A systematic review of the routine monitoring of growth in children of primary school age to identify growth-related conditions. *Health Technol Assess.* 2007;11(22):1-87.

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Select from the list below to indicate the current status of the review.

Use the free text box to provide an explanation of the status of the review.

Example: Discontinued. This review has been abandoned as we have been unable to secure adequate funding to proceed.

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

Example: This review is being undertaken as part of the planning for a randomised trial to compare all different types of radiotherapy for localised, resectable soft-tissue sarcoma.

40. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the full citation for the final report or publication of the systematic review, including the URL where available.

This field may also be used to record the availability of an un-published final report, summary results etc.

Example: Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010 Apr;162(4):643-52. Epub 2009 Dec 2. <http://ejn-online.org/cgi/content/full/162/4/643>

APÊNDICE B – Preprint do artigo do protocolo



Preprints are preliminary reports that have not undergone peer review.
They should not be considered conclusive, used to inform clinical practice,
or referenced by the media as validated information.

Prevalence Of Vitamin B Complex Deficiencies In Women In Reproductive Age, Pregnant Or Lactating Woman In Brazil: A Systematic Review And Meta-Analysis Protocol

Michel Carlos Mocellin (✉ michel.mocellin@hotmail.com)

Federal University of the State of Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
<https://orcid.org/0000-0002-8565-7444>

Cintia Chaves Curioni

Rio de Janeiro State University: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Alessandra da Silva Pereira

Federal University of the State of Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Simone Augusta Ribas

Federal University of the State of Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Michelle Teixeira Teixeira

Federal University of the State of Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Tatiane Salgado Galvão de Macedo

Rio de Janeiro State University: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Gabriel Mantolvão Palermo

Federal University of the State of Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Protocol

Keywords: Systematic review, women, vitamins B complex, fertility, childbearing age, fertile period, pregnancy, lactation, Brazil, nutritional deficiency.

DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-340975/v1>

License: © ⓘ This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

[Read Full License](#)

Abstract

Background: Complex B vitamin deficiency are involved with several outcomes in fertility and pregnancy. In Brazil, the national prevalence rates of these micronutrients deficiencies in women at reproductive age was not known. Therefore, this study aims to systematically identify, select, evaluate, analyze and report the prevalence rates of complex B vitamins deficiencies in women at reproductive age in Brazil, and identify variables that may modify the outcome rates.

Methods: A systematic review will be conducted guided by the following question: "What is the prevalence of vitamin B complex deficiencies in women at reproductive age in Brazil?". The studies will be identified and selected from a literature search using electronic databases, consultation to researchers/specialists, as well as reference lists of eligible studies and reviews on the topic. Major eligibility criteria include observational cross-sectional and cohort studies performed in women with 10-49 years old from Brazil; pregnant and lactating mothers; and which that investigated the deficiency of complex B vitamins by laboratorial test. Two reviewers independently will perform the screening and selection of studies, to subsequently perform data extraction and risk assessment of bias. For data report, a narrative approach will be used to summarize the characteristics of the included studies and the individual prevalence found for each micronutrient tested, and if the studies are sufficiently homogeneous, a quantitative synthesis (meta-analysis) will be performed.

Discussion: Identify the national and regional prevalence rates of complex B vitamins deficiencies allow the policy makers discuss, plan and implement public policy to prevent and/or reduces the rates, if they are larger, or at least highlight discussions about a program of screening the vitamins deficiencies in this specific population for to know the epidemiologic scenario among the years, serving as an indirect indicator of the socioeconomic and dietary patterns of this population. Also, specifically for folates, this study allows to compare the prevalence rates of deficiency of this vitamin before and after the mandatory fortification of wheat and corn flours implemented since 2004. Nevertheless, the evidence gathered may highlight the need for population-based studies to investigate the deficiency of these vitamins.

Systematic review registration: PROSPERO registration number: CRD42020188474

Background

Almost two billion people have some kind of micronutrient deficiencies, affecting mainly women of reproductive age, pregnant women and children in low- and middle-income countries, for example Brazil (1,2). Among the possible causes are poor diet quality, characterized by high consumption of ultra-processed foods, rich in saturated fat, sugar and sodium (3) and, the presence of infections and/or chronic diseases that can compromise food intake and nutrient absorption (4).

At the same time, the continuous use of oral contraceptives can also trigger the deficiency of micronutrients such as folic acid, vitamins B2, B6, B12, vitamin C and E and the minerals magnesium, selenium and zinc (5,6). In turn, the periods of pregnancy and lactation are characterized by high

nutritional demand, specifically the B vitamins (7,8), making it more challenging to maintain nutritional adequacy (9). Low concentrations of these vitamins have been associated with pregnancy complication such as neural tube defects (NTDs) (10,11) and spontaneous abortion (11).

B complex are involved in the one-carbon metabolic pathway responsible for homocysteine (Hcy) metabolism and formation of S-adenosylmethionine (SAM), which serves as the main methyl donor for methylation, collaborating in an epigenetic mechanism to regulate gene expression and is essential for normal embryonic development (12,13).

However, dietary deficiency of vitamins B6, B12 and folate or genetic alterations in the folate activation pathway can lead to Hcy accumulation (14). In high concentrations, Hcy is pro-inflammatory, leads to oxidative stress (13,14) and has been identified as an independent risk factor for atherosclerotic vascular disease (15,16), and associated with infertility (17), and adverse pregnancy outcomes (10), as pre-eclampsia(18,19), and preterm birth (20).

In order to decrease the prevalence of micronutrient deficiencies that mainly affect the maternal-infant group, public health policies have been implemented for decades, such as fortification of wheat and maize flours (21), and the universal folic acid supplementation for women of childbearing age who wish to become pregnant and for all pregnant women until the end of pregnancy recommended by WHO (22) and the Brazilian Ministry of Health (23).

Despite all efforts so far implemented, monitoring the effectiveness of micronutrient supplementation or fortification interventions, as well as the evolution of cases of deficiency, is still a challenge in the country, due to the scarcity of screening studies of epidemiological and population-based nutrient deficiency rates. It is added that the heterogeneity that characterizes the Brazilian population, either in relation to the socioeconomic and cultural conditions reinforces the importance of identifying the real number of cases of micronutrient deficiencies that affect women of fertile age, pregnant and lactating women in the country.

OBJECTIVE

This review will systematically examine, identify, select, evaluate and analyze all studies that report the prevalence rates of vitamin B complex deficiencies in Brazilian women at fertile age, pregnant, or in lactation, and identify possible variables that may modify the outcome rates.

Methods And Design

The review protocol follows the recommendations of the Briggs Institute Manual of Evidence Synthesis(24). In addition, to ensure transparency and non-duplicity of the publication, as well as to minimize the presence of biases during its execution, this protocol was publicly registered in Prospero database (registration number CRD42020188474).The present study protocol is being reported in

accordance with the reporting guidance provided in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) statement(25).

Review question

What is the prevalence of complex B vitamins deficiency in women at reproductive age in Brazil?

Eligibility criteria

Studies will be selected according to the following criteria:

Population/participants

Women of reproductive age (10 to 49 years of age), including pregnant and lactating mothers. Initially, any study conducted in Brazil aimed identify the deficiency of complex B vitamin will be selected, and their study's participants will be analyzed. If they includes women at 10 to 49 years, but not only, the authors of study will be contacted to provide the proportion of women in this age group with the outcome. The study will be only eligible if the authors return with the requested information.

Outcome(s)/clinical situation of interest

The outcome of this review is the body deficiency of the Complex B vitamins. The diagnostic of vitamin deficiency should be done by biochemical assessment following the recommended laboratory methods/techniques. The cut-off values for deficiency could vary according to the method/technique used and subsets of the population. Studies in which the deficiency was identified by clinical signals and symptoms will not eligible.

Study design

This systematic review will include cross-sectional studies or cohort. In case of cohort with multiple investigations of our interesting outcome, in global analysis, we will use the rate of the most recent analysis in which it was investigated, but for temporal analysis, all rates investigated in distinct moments of the follow-up will be included. Only fully published studies in the form of a scientific article or academic thesis, dissertation or monograph will be eligible. No published studies or studies without full text access, besides conference proceedings, editorials, case reports, case-control, letters and trials will be not eligible.

Epidemiologic indicator

Studies that provided the prevalence rates of the outcome will be eligible. Original studies that did not present the prevalence rates but described the proportion of eligible women with deficiency of any vitamin from complex B will be eligible if the prevalence may be calculated.

Setting/location

Only studies carried out in Brazil will be eligible. Studies in any setting (primary care, hospital, outpatient, clinic patients) representing the general population or subgroups that reflects populational conditions will be eligible. It will be ineligible: studies carried out only with patients with diseases or any pathological condition (except obesity associated to their comorbidities); situations that affect the digestion, absorption, metabolization rates and daily requirements of the vitamins such as post-bariatric surgery, athletes and vegetarians; and studies on which the vitamins deficiencies are assessed in woman with genetic polymorphisms/variants that affect the body status of the vitamins B complex. However, studies that determine the prevalence of the polymorphism related to and the deficiency rates of the vitamin B, not conditioning one to another, will be eligible.

Information sources and search strategy

The primary source of literature will be a systematic and structured search of the following electronic databases: MEDLINE (PubMed), Embase, Web of Science (main collection), Scopus, SciELO Citation Index (by Web of science), *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* - LILACS (by Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME) and a Brazilian database of academic thesis and dissertations (Biblioteca Digital Brasileira de teses e dissertações - BDTD). The secondary source of potentially relevant studies will be a consultation to Brazilian researchers in the areas of Health, Medicine, Nutrition, and Public Health allocated in public Universities of the country, by e-mail. The literature searches were designed using search terms underpinning by the inclusion criteria and ensured by MeSH Terms and Emtree terms. The search strategies were created by combining search terms with Boolean operators and using search facilitators (quotation marks, truncation symbol, proximity operators) and were adapted by each database. Before official electronic search, the search strategies were piloted to ensure sufficient specificity and sensitivity. After this step, to improves the specificity we included in the search strategies general terms of exclusion criteria. The search strategies that will be used in the official literature search are presented in supplementary file 1. Additionally, we will perform hand-searching of the reference lists of included studies, relevant reviews, or other relevant documents. No limits of publication date and languages will be defined.

Study selection

The results from the literature search will be transferred to Ryyan QCRI, the Systematic Reviews web app (26) for the management of the references. In the app, the repeated references will be identified by one reviewer and only one of its multiple records will remain for the next step. In the phase of study selection, two reviewers will be analyzing the titles, abstracts and full texts for eligibility. They will be blinded and at the conclusion of the process, the judgement of each will be confronted. In case of discrepant judgment about the study eligibility, this study will be analyzed by the reviewers, and a consensus will be reached by discussion. Initially, the titles will be read and if it appears eligible, the abstracts and full texts will be read to confirm eligibility.

Data extraction

Data extraction of the eligible studies will be performed by two reviewers, independently, registering the data in a customized Microsoft Office Excel® sheet, that will be pilot tested prior to initiating the data extraction process. The extracted data by the two reviewers will be confronted and any disagreement resolved by new consultation of the study. In this process, the original authors may be consulted for any additional information not (fully) presented in the publication by e-mail or by Research Gate. The information that will be extracted from the studies are: study identification; year of publication; type of publication; local (city and State) and period in which the study was conducted; study design; population group (pregnant, lactating woman or women not pregnant or lactating) and their characteristics (age range or mean/median, setting of recruitment, proportion of obese or malnourished participants, proportion of chronic diseases; use of medicines and vitamins supplements; and other clinical and demographic characteristics; for pregnant, trimester of the analysis); sampling process; number of participants recruited and analyzed; sample size calculation; vitamins B deficiencies investigated and their diagnostic method; the prevalence data and their 95%IC or the number of cases for prevalence calculation.

Data synthesis

Initially we will perform a narrative description of the summary of results. For the selection process, the results will be presented in accordance with the PRISMA flow diagram. The information extracted about each study (characteristics) and the prevalence rates (and 95% IC) of complex B vitamins deficiencies will be presented in a summary table. The results will be presented separately for pregnant, lactating woman and women not pregnant or no lactating and for each vitamin B assessed.

Meta-analysis will be done using random model and using STATA 16.0 software and the Metaprop and Metapreg packages. Random effects model will be applied to estimate the pooled prevalence, since we will expect heterogeneity among the studies a priori. The proportion (prevalence) of cases will be transformed to logit before combine the data in the metanalytic approach. Statistics for heterogeneity (test Q de Cocran and I^2), publication bias (Begg's test, Eg > rs test and Trim & Fill method) if there are ten or more studies in a global meta-analysis, and sensitivity analysis will be also done. For meta-analysis, we entry in the software the prevalence rates and their 95%IC.

For each subpopulation (pregnant, lactating woman and women not pregnant or no lactating) and each vitamin B, if there are two or more studies that fulfilled each subgroup criteria, we intend to stratify the analyzes by:

- Time/Year (temporal analysis), showing the prevalence rates in a timeline graph, and specific for folate, we will stratify in before 2002 and after 2002, because this year it became mandatory to enrich wheat and corn flours with folic acid in the country.
- Age group: 15 to 19 y; 20 to 35 y; >35 y.

- State and Geographic Region of the Brazil: 24 States + Federal District; 5 macro-regions of the country (north, south, southeast; midwest; and northeast).
- For pregnant: trimester of gestation (1st, 2nd or 3th).
- Lactation period: 1st semester, 2nd semester, 2nd year.
- Other that may reduce the possible heterogeneity among the studies and/or modify the prevalence rates. Individual meta-analysis will be done by each subgroup above described, including only studies that attend this subgroup criteria. Meta-regression may be applied to investigate these factors/variables associate with the modification of the prevalence rates.

Risk of bias

The risk of bias will be assessed following the JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data (available in https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_Prevalence_Studies.pdf). This tool encompasses nine items about the sampling process, sample size, description of the study subjects, identification / diagnosis of the clinical condition, statistical analysis and response rate. Adequation for each domain / items will be classified as adequate (YES), inappropriate (NO), absence of clear information to judgment (UNCLEAR) or not applicable (N / A). This procedure will be done by two reviewers, independently, and the judgments will be confronted. Eventual disagreements in the risk of bias assessment process will be solved by discussion until consensus. The results of this step will be presented in a table, describing the judgment for each domain assessed and their reason (s).

Discussion

There are few studies that analyzed the deficiency of vitamins of complex B, especially in low and middle countries. Since the B vitamins have an influence on women's health and knowing that there are no national surveys with synthesized data on the prevalence of these vitamins among women of childbearing age, pregnant women and lactating women, it is extremely relevant to know the current panorama regarding deficiencies of these vitamins in the female population. Which may support the development of strategic actions related to the prevention, treatment and reduction of the lack of B vitamins. In addition, it can also assist in the development or strengthening of public policies aimed at this group in particular, such as the fortification of flours with folic acid, to guide on possible studies needed in the future.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

All data generated or analysed during this study will be included in the published systematic review article and will also be available upon request. The Prisma-P checklist is available in Additional file.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This protocol for a systematic review is funded by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq - Brazil (443024/2019-7) and the Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ (E-26/200.798/2020). The institutions listed have no vested interest in the study and are not involved in the protocol design, analysis plan, data collection and analyses. Further, there will be no input from these organizations in the interpretation and publication of the results.

Authors' contributions

All authors conceptualised the study and prepared the draft protocol under the guidance and supervision of MM. All authors contributed to the development of the background and planned output of the research as well as the design of the study. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. Vol. 7, *Nutrients*. 2015. p. 1744–68.
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* [Internet]. 2013 Aug 3;382(9890):427–51. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)
3. Louzada ML da C, Martins APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. *Rev Saude Publica*. 2015;49.
4. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:22–33.
5. Park B, Kim J. Oral contraceptive use, micronutrient deficiency, and obesity among premenopausal females in Korea: The necessity of dietary supplements and food intake improvement. *PLoS One*. 2016;11(6).

6. McArthur JO, Tang HM, Petocz P, Samman S. Biological variability and impact of oral contraceptives on vitamins B6, B12 and folate status in women of reproductive age. *Nutrients*. 2013;5(9):3634–45.
7. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2).
8. Kennedy DO. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—A review. *Nutrients*. 2016;8(2).
9. Oshiro M, Migueta K, Oliveira RAG, Fonseca LK de FS, Barreto OC de O. Riboflavin deficiency in pregnant women in a public institution of São Paulo city, SP, Brasil. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2007;66(2):201–5.
10. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. In: *Food and Nutrition Bulletin*. 2008.
11. George L, Mills JL, Johansson ALV, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *J Am Med Assoc*. 2002;288(15):1867–73.
12. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: Required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(12):1323–43.
13. Jankovic-Karasoulos T, Furness DL, Leemaqz SY, Dekker GA, Grzeskowiak LE, Grieger JA, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes. *Matern Child Nutr*. 2021;17(1).
14. Laanpere M, Altmäe S, Stavreus-Evers A, Nilsson TK, Yngve A, Salumets A. Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability. *Nutr Rev*. 2010;68(2):99–113.
15. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10).
16. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):559–65.
17. Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic Acid and vitamin b(12) in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem [Internet]*. 2011 Jul;26(3):257–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22754189>
18. Sanchez SE, Zhang C, Malinow MR, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B12, and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol*. 2001;153(5):474–80.
19. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, W Aitken I, C Willett W, Selhub J, et al. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1385–91.
20. Steluti J, Selhub J, Paul L, Reginaldo C, Fisberg RM, Marchioni DML. An overview of folate status in a population-based study from São Paulo, Brazil and the potential impact of 10 years of national folic

- acid fortification policy. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2017;71(10):1173–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.60>
21. World Health Organization. Recommendations on wheat and maize flour fortification meeting report: interim consensus statement. Geneva; 2009.
 22. World Health Organization, Williams a L, van Drongelen W, Lasky RE, Sanderson M, Lai D, et al. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Vol. 46, World Health Organization. 2012.
 23. BRASIL. Programa Nacional de Suplementação de Ferro : manual de condutas gerais / Ministério da Saúde. Brasília; 2013.
 24. Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. In JBI; 2020.
 25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet*. 2016 Dec;20(2):148–60.
 26. Khabisa M, Elmagarmid A, Ilyas I, Hammady H, Ouzzani M. Learning to identify relevant studies for systematic reviews using random forest and external information. *Mach Learn*. 2016;102(3):465–82.

Supplementary Files

This is a list of supplementary files associated with this preprint. Click to download.

- [Literaturesearchfinal.docx](#)
- [PRISMAPchecklist.doc](#)

APÊNDICE C – Estratégias de Busca

Tabela 8 – Estratégia de busca – Scopus

Deficiency of vitamin B	Terms searched for in abstract, title and key-words	TITLE-ABS-KEY((Thiamine OR “vitamin G” OR riboflavin OR Niacin* OR “nicotinic acid” OR “vitamin B*” OR pantothen* OR pyridox* OR biotin* OR “vitamin H” OR “vitamin M” OR “folic acid” OR folate OR folacin OR Cobalamin OR cyanocobalamin OR “complex* B”) W/5 (deficienc* OR Avitaminos* OR hypovitaminos* OR deficit))
Limit		Article
Region	Terms searched for in all fields	AND ALL (Brazil* OR Brasil*)
Limit		Article
Exclusion	Terms searched for in abstract, title and key-words	AND NOT TITLE-ABS-KEY (mice OR rats OR mouse OR “case control” OR “clinical trial” OR “case reports” OR guideline)
Limit		Article

Fonte: do autor.

Tabela 9 – Estratégia de busca – Embase

Deficiency of vitamin B	Group of combination 1	Terms searched for in abstract and title	(Thiamine OR thiamin* OR “vitamin G” OR riboflavin OR Niacin* OR “nicotinic acid” OR “vitamin B*” OR pantothen* OR “pantothenic acid” OR pyridox* OR pyridoxine OR biotin* OR biotin OR “vitamin H” OR “vitamin M” OR “folic acid” OR folate OR folacin OR Cobalamin OR cobalamin* OR cyanocobalamin OR “complex* B”):ab,ti OR Emtree terms with explode heading (Thiamine OR riboflavin OR “nicotinic acid” OR “vitamin B group” OR cyanocobalamin OR “folic acid” OR biotin OR pyridoxine OR “pantothenic acid” OR cobalamin)/exp AND Terms searched for in abstract and title (deficienc* OR deficiency OR Avitaminosis OR “vitamin deficiency” OR avitaminos* OR hypovitaminos* OR deficit):ab,ti
	Group 2	Emtree terms with explode heading	OR (“folic acid deficiency” OR ‘nicotinic acid deficiency’ OR ‘thiamine deficiency’ OR ‘riboflavin deficiency’ OR ‘vitamin B deficiency’ OR ‘pantothenic acid deficiency’ OR ‘pyridoxine deficiency’ OR ‘B12 deficiency’)/exp AND
Region	Group 3	Terms searched in all fields	(Brazil* OR Brasil*) OR Emtree terms with explode heading (Brazil OR Brazilian)/exp
Exclusion	Group 4	Emtree subject headings	NOT (Mouse OR rat OR ‘case control study’ OR ‘clinical trial’ OR ‘case report’ OR ‘practice guideline’)/exp OR Terms searched for in abstract and title (mice OR rats OR mouse OR “case control” OR “clinical trial” OR “case reports” OR guideline):ab,ti

Fonte: do autor.

Tabela 10 – Estratégia de busca – *Web of science*

Deficiency of vitamin B	Terms searched for in abstract, title and key-words	TS=((Thiamine OR “vitamin G” OR riboflavin OR Niacin* OR “nicotinic acid” OR “vitamin B*” OR pantothen* OR pyridox* OR biotin* OR “vitamin H” OR “vitamin M” OR “folic acid” OR folate OR folacin OR *Cobalamin OR “complex* B”) NEAR/5 (deficienc* OR *vitaminos* OR deficit)) AND
Region	Terms searched for in all fields	ALL=(Brazil* OR Brasil*) NOT
Exclusion	Terms searched for in abstract and title and key-words	TS=(mice OR rats OR mouse OR “case control” OR “clinical trial” OR “case reports” OR guideline)

Fonte: do autor.

Tabela 11 – Estratégia de busca – *SciELO Citation Index via Web of science*

Deficiency of vitamin B	Terms searched for in abstract, title and key-words	TS=((Thiamine OR tiamina OR “vitamin* G” OR riboflavin* OR Niacin* OR “nicotinic acid” OR “ácido nicotin*” OR “vitamin* B*” OR pantothen* OR pantoten* OR p\$ridox* OR biotin* OR “vitamin* H” OR “vitamin* M” OR “folic acid” OR “ácido fólico” OR folat* OR folacin* OR *Cobalamin* OR “complex* B”) AND (deficienc* OR *vitaminos* OR deficit)) AND
Region	Terms searched for in abstract, title and key-words	TS=(Brazil* OR Brasil*)

Fonte: do autor.

* Terms in English, Spanish and Portuguese language.

Tabela 12 – Estratégia de busca – *Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)*

Deficiency of vitamin B	Terms searched for in all fields	Group 1 – any terms (Todos os campos:Thiamine OR tiamina OR “vitamin* G” OR riboflavin OR riboflavina OR Niacin OR niacina OR nicotinic OR nicotínico OR “vitamina B*” OR pantothenic OR pantothenate OR pantotenico OR pantotenato OR pyridoxine OR piridoxina OR biotin OR biotina OR “vitamina H” OR “vitamina M” OR “folic acid” OR “ácido fólico” OR folato OR folate OR folacina OR folacin OR “ácido folínico” OR Cobalamin OR cobalamina OR cianocobalamina OR cyanocobalamin OR “vitamina b12” OR “vitamin B12” OR “complex* B” OR “complexo B”) E
		Group 2 – any terms (Todos os campos:deficiência OR deficiency OR avitaminosis OR avitaminose OR hipovitaminose OR hypovitaminosis OR deficit) NÃO
Exclusion terms		Group 3 – any terms (Todos os campos:rats OR mice OR mouse OR rato OR camundongo OR “clinical trial” OR “ensaio clinico”OR “case control” OR “caso controle”)

Fonte: do autor.

* Terms in English and Portuguese language.

Tabela 13 – Estratégia de busca – *Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME)*

Deficiency of vitamin B	Terms searched for in titles, abstracts and key-word	tw:(Thiamine OR tiamina OR “vitamina G” OR “vitamin G”OR riboflavin\$ OR Niacin\$ OR nicotinic\$ OR “vitamina B” OR “vitamin B” OR pantothen\$ OR pantoten\$ OR pyridoxine OR piridoxina OR biotin\$ OR “vitamina H” OR “vitamin M” OR “folic acid” OR “ácido fólico” OR folat\$ OR folacin\$ OR “ácido folínico” OR Cobalamin\$ OR cianocobalamina OR cyanocobalamin OR “vitamina b12” OR
--------------------------------	--	--

		“vitamin B12” OR “complex B” OR “complex B”)
		AND
		tw:(deficiência OR deficiency OR avitaminos\$ OR hipovitaminose OR hypovitaminosis OR deficit)
		AND
Region	<i>Terms searched for in titles, abstracts and key- word</i>	tw:(Brazil\$ OR Brasil\$)
		AND NOT
Exclusion terms	<i>Terms searched for in titles, abstracts and key- word</i>	tw:(rats OR mice OR mouse OR rato OR camundongo OR ratones)

Fonte: do autor.

* *Terms in English, Spanish and Portuguese language.*

APÊNDICE D – Carta aos pesquisadores contactados das universidades públicas



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO -UNIRIO
Escola de Nutrição



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO
DE JANEIRO -UERJ
Instituto de Nutrição

Estimad@ professor(a)/pesquisador(a).

Nosso grupo de trabalho está realizando uma revisão sistemática para determinar a **prevalência global de deficiências de vitaminas B em mulheres em idade fértil (15-49 anos ou da menarca a menopausa), gestantes e lactantes no Brasil**, com financiamento do CNPq e atendendo a uma encomenda do Ministério da Saúde.

Estamos na etapa de busca sistemática pelos estudos que possam ser elegíveis.

Assim sendo, estamos lhe contatando com a finalidade de solicitar gentilmente que, se você conduziu, tenha participado, ou conheça algum **estudo** do tipo **observacional** que tenha **avaliado a deficiência de vitaminas do complexo B em mulheres**, conduzido no **território brasileiro**, para **compartilhá-lo conosco**. Este estudo pode ter sido um **TCC, dissertação** ou **tese**. Pode, ou não, ter sido publicado na forma de **artigo científico**. Pode ter incluído homens e mulheres, mas que apresente a taxa de prevalência separado para cada sexo. Pode ter incluído outras faixas etárias, desde que apresente prevalências separadas para estratos de idade contemplados no período fértil.

Se você conhecer algum estudo potencialmente elegível, pode encaminhá-lo para o e-mail **pesquisavitaminas@gmail.com** (ou responda este e-mail). Se você não conhece, pode colaborar encaminhando este e-mail a seus contatos que possam contribuir com a identificação destes estudos.

Este processo de consulta a pesquisadores da área é de fundamental importância para o rastreamento dos estudos conduzidos e elegíveis. Sabemos que muitos estudos podem ter sido publicados apenas em trabalhos de conclusão de curso, e que não foram publicados no ambiente virtual, ou até mesmo, são publicados na forma de artigo, porém em periódicos não indexados em bases de dados. Estes, não conseguiremos recuperar fazendo o método tradicional de busca em bases de dados online.

Agradecemos sua atenção e colaboração.

Rio de Janeiro, 01 de junho de 2020.

PROF. MICHEL CARLOS MOCELLIN – UNIRIO
Coordenador da pesquisa

APÊNDICE E – Questionário JBI traduzido para avaliação da qualidade

Tabela 14 – Questionário traduzido com as orientações para avaliação

QUESTÕES	ORIENTAÇÕES PARA AVALIAÇÃO
Respostas: Sim, Não, Pouco claro ou Não aplicável	
1. A amostra foi apropriada para abordar a população-alvo (mulheres em idade fértil, gestantes ou lactantes brasileiras)?	A avaliação será “NÃO” sempre que incluir outras populações como, por exemplo: homens, mulheres idosas, crianças.
2. As participantes do estudo foram amostradas de maneira apropriada?	A avaliação será “SIM” quando for realizado o cálculo da amostra. Amostras por conveniência recebem a avaliação “NÃO”. Estudos retrospectivos por não terem seleção recebem a avaliação “NÃO APLICÁVEL”
3. O tamanho da amostra foi adequado?	Para a essa análise foi calculada o tamanho da amostra mínimo para ser considerado adequado. Considerando a equação proposta por Naing e colaboradores (NAING; WINN; RUSLI, 2006) e uma proporção esperada da prevalência de deficiência das vitaminas de 10%, precisão de 5%, o n mínimo é de 138. Os estudos que tiverem um número de mulheres analisadas maior que 138 receberão a avaliação “SIM”.
4. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?	Variáveis importantes: faixa etária, local e período de recrutamento, dados socioeconômicos. Para gestantes: período gestacional. Se possuírem a descrição dessas variáveis receberão a avaliação “SIM”.
5. A análise de dados foi conduzida com cobertura suficiente da amostra identificada?	Análise de subgrupos deve ser feita. Se o estudo possuir adolescentes e adultas, para ser avaliado como adequado deve ter a análise para cada. Para gestantes, análise por cada trimestre ou 1º e 2º/3º.
6. Foram usados métodos válidos para a identificação deficiência da vitamina do complexo B estudada?	Todos registros receberão “SIM” pois a utilização de marcadores bioquímicos para diagnóstico de deficiência foi critério de elegibilidade.
7. A deficiência da vitamina do complexo B estudada foi medida de forma padrão e confiável para todas as participantes?	Analisar se solicitou jejum. Receberá a avaliação “SIM” os estudos que solicitaram o jejum e descreveram o período de jejum. Se um estudo relatou ter sido feito o jejum, mas não informou o período, este deve receber a avaliação “POUCO CLARO”.
8. Houve análise estatística apropriada?	Todos receberão a avaliação “NÃO APLICÁVEL” pois os dados estatísticos não foram extraídos, somente o número de casos e de indivíduos avaliados. A prevalência será calculada posteriormente.
9. A taxa de resposta foi adequada e, se não, a baixa taxa de resposta foi gerenciada de maneira adequada?	Taxa de perda > 5% = significativa. Se tiver uma perda significativa, mas o estudo fez uma comparação entre os perdidos e os que responderam e não for significativo, pode ser “SIM”. Sem essa análise será “NÃO”.

Fonte: Adaptado de Munn et al. 2017

APÊNDICE F – Resumo dos principais achados e contribuições da pesquisa para divulgação nos meios de comunicação

O ácido fólico e vitamina B12 se relacionam intimamente a saúde das mulheres. A deficiência dessas vitaminas é fator de risco para resultados desfavoráveis na saúde da mulher e do bebê, como: aborto espontâneo, defeitos do tubo neural (por exemplo: anencefalia e espinha bífida), nascimentos prematuros, pré-eclâmpsia, infertilidade, anemias, bebês com baixo peso ao nascer e com problemas cognitivos.

Esta revisão sistematizou estudos que avaliaram a prevalência de deficiências de ácido fólico, vitaminas B12 e B6 em mulheres em idade fértil (10 a 49 anos de idade), gestantes e lactantes no Brasil e identificou possíveis fatores relacionados a modificação destas taxas. Foram identificados 3222 registros nas bases de dados e 11 através da consulta aos pesquisadores. Ao final 12 estudos foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa, todas as publicações incluídas foram estudos do tipo transversal.

As análises globais apresentaram alta heterogeneidade com valores acima de 75%, por isso resolvemos separar as análises por subgrupos, quando fazemos isso, passamos a olhar para estratos com estudos mais semelhantes entre si.

Os nossos achados demonstram redução das taxas de deficiência de folato sérico entre os anos investigados, para os três grupos de interesse, sendo as maiores reduções observados nos grupos de lactantes e gestantes. E em relação à vitamina B12, as prevalências dessa hipovitaminose parecem aumentar no período analisado entre as gestantes e mulheres em idade fértil. A deficiência de vitamina B12 sérica superando a de folato pode ser preocupante, em virtude do aumento no risco de defeitos no tubo neural e a ausência de programas de prevenção/tratamento a esta carência nutricional.

O nosso estudo incluiu estudos realizados com mulheres em idade fértil com obesidade. Um estudo obteve altas taxas de prevalência de deficiência de ácido fólico. Esse resultado elevado pode ser explicado por estas pacientes estarem em dietas pré-operatórias de restrição calórica, logo não atingiriam as demandas necessárias e ainda contribuindo para um aumento da situação estresse fisiológico. Portanto esse resultado pode não refletir a real taxa. Nossos achados não puderam esclarecer se mulheres obesas possuem taxas maiores de deficiências de ácido fólico e outras vitaminas do que mulheres eutróficas. Novos estudos devem ser realizados para esclarecer essa questão.

As análises relacionadas a fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico com ponto de corte para o ano de 2004 demonstraram menores prevalências de deficiência após a

fortificação obrigatória, o que reforça a importância dessa estratégia. Encontramos estudos concentrados na região Sudeste do Brasil e a maioria sendo realizados antes da década de 2010 e em lactantes anteriores ao ano de 1990.

As análises de subgrupos tiveram redução considerável da heterogeneidade observada nas metanálises globais para cada nutriente e cada grupo populacional, demonstrando que as variáveis geográficas, demográficas e pontos de corte utilizada para o diagnóstico de deficiência são importantes fontes de heterogeneidade, e aparentemente, modificadores do efeito analisado. Novos estudos devem analisar as taxas de prevalência também por estas variáveis e não somente globalmente.

Salientamos a importância de se realizar novos estudos que investiguem a prevalência de deficiência de todas as vitaminas do complexo B em mulheres em idade fértil, gestantes e lactantes com amostras representativas, procedimentos amostrais mais robustos (tipo de amostra e cálculo da amostra adequados), para gerar evidências de maior qualidade.

Por fim, nossos resultados possuem o potencial de subsidiar discussões sobre a necessidade de investigação deste cenário epidemiológico nutricional brasileiro e contribuir para elaboração e implementação de ações estratégicas e políticas públicas voltadas à prevenção, tratamento e redução da carência das vitaminas do complexo B, principalmente da vitamina B12 que é proeminente. Além de gerar discussões sobre o fortalecimento de políticas públicas já implementadas que objetivam a redução das taxas de deficiência destas vitaminas na população brasileira, como é o caso da política de enriquecimento de farinhas de milho e trigo com ferro e ácido fólico.

ANEXO A – Checklist PRISMA



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANEXO B – Questionário JBI original para avaliação da qualidade



JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Was the sample frame appropriate to address the target population?	☐	☐	☐	☐
2. Were study participants sampled in an appropriate way?	☐	☐	☐	☐
3. Was the sample size adequate?	☐	☐	☐	☐
4. Were the study subjects and the setting described in detail?	☐	☐	☐	☐
5. Was the data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?	☐	☐	☐	☐
6. Were valid methods used for the identification of the condition?	☐	☐	☐	☐
7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?	☐	☐	☐	☐
8. Was there appropriate statistical analysis?	☐	☐	☐	☐
9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI Critical Appraisal Checklist for Studies Reporting Prevalence Data

How to cite: Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and incidence data. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):147–153.

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

1. Was the sample frame appropriate to address the target population?

This question relies upon knowledge of the broader characteristics of the population of interest and the geographical area. If the study is of women with breast cancer, knowledge of at least the characteristics, demographics and medical history is needed. The term “target population” should not be taken to infer every individual from everywhere or with similar disease or exposure characteristics. Instead, give consideration to specific population characteristics in the study, including age range, gender, morbidities, medications, and other potentially influential factors. For example, a sample frame may not be appropriate to address the target population if a certain group has been used (such as those working for one organisation, or one profession) and the results then inferred to the target population (i.e. working adults). A sample frame may be appropriate when it includes almost all the members of the target population (i.e. a census, or a complete list of participants or complete registry data).

2. Were study participants recruited in an appropriate way?

Studies may report random sampling from a population, and the methods section should report how sampling was performed. Random probabilistic sampling from a defined subset of the population (sample frame) should be employed in most cases, however, random probabilistic sampling is not needed when everyone in the sampling frame will be included/ analysed. For example, reporting on all the data from a good census is appropriate as a good census will identify everybody. When using cluster sampling, such as a random sample of villages within a region, the methods need to be clearly stated as the precision of the final prevalence estimate incorporates the clustering effect. Convenience samples, such as a street survey or interviewing lots of people at a public gatherings are not considered to provide a representative sample of the base population.



3. Was the sample size adequate?

The larger the sample, the narrower will be the confidence interval around the prevalence estimate, making the results more precise. An adequate sample size is important to ensure good precision of the final estimate. Ideally we are looking for evidence that the authors conducted a sample size calculation to determine an adequate sample size. This will estimate how many subjects are needed to produce a reliable estimate of the measure(s) of interest. For conditions with a low prevalence, a larger sample size is needed. Also consider sample sizes for subgroup (or characteristics) analyses, and whether these are appropriate. Sometimes, the study will be large enough (as in large national surveys) whereby a sample size calculation is not required. In these cases, sample size can be considered adequate.

When there is no sample size calculation and it is not a large national survey, the reviewers may consider conducting their own sample size analysis using the following formula: (Naing et al. 2006, Daniel 1999)

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

Where:

n = sample size

Z = Z statistic for a level of confidence

P = Expected prevalence or proportion (in proportion of one; if 20%, P = 0.2)

d = precision (in proportion of one; if 5%, d=0.05)

Ref:

Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies Archives of Orofacial Sciences. 2006;1:9-14.

Daniel WW. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences.

Edition. 7th ed. New York: John Wiley & Sons. 1999.



4. Were the study subjects and setting described in detail?

Certain diseases or conditions vary in prevalence across different geographic regions and populations (e.g. Women vs. Men, sociodemographic variables between countries). The study sample should be described in sufficient detail so that other researchers can determine if it is comparable to the population of interest to them.

5. Was data analysis conducted with sufficient coverage of the identified sample?

Coverage bias can occur when not all subgroups of the identified sample respond at the same rate. For instance, you may have a very high response rate overall for your study, but the response rate for a certain subgroup (i.e. older adults) may be quite low.

6. Were valid methods used for the identification of the condition?

Here we are looking for measurement or classification bias. Many health problems are not easily diagnosed or defined and some measures may not be capable of including or excluding appropriate levels or stages of the health problem. If the outcomes were assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If the outcomes were assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

7. Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants?

Considerable judgment is required to determine the presence of some health outcomes. Having established the validity of the outcome measurement instrument (see item 6 of this scale), it is important to establish how the measurement was conducted. Were those involved in collecting data trained or educated in the use of the instrument/s? If there was more than one data collector, were they similar in terms of level of education, clinical or research experience, or level of responsibility in the piece of research being appraised? When there was more than one observer or collector, was there comparison of results from across the observers? Was the condition measured in the same way for all participants?

8. Was there appropriate statistical analysis?

Importantly, the numerator and denominator should be clearly reported, and percentages should be given with confidence intervals. The methods section should be detailed enough for reviewers to identify the analytical technique used and how specific variables were measured. Additionally, it is also important to assess the appropriateness of the analytical strategy in terms of the assumptions associated with the approach as differing methods of analysis are based on differing assumptions about the data and how it will respond.

9. Was the response rate adequate, and if not, was the low response rate managed appropriately?

A large number of dropouts, refusals or "not founds" amongst selected subjects may diminish a study's validity, as can a low response rates for survey studies. The authors should clearly discuss the response rate and any reasons for non-response and compare persons in the study to those not in the study, particularly with regards to their socio-demographic characteristics. If reasons for non-response appear to be unrelated to the outcome measured and the characteristics of non-responders are comparable to those who do respond in the study (addressed in question 5, coverage bias), the researchers may be able to justify a more modest response rate.