

CORRELAÇÃO ENTRE A VITAMINA B12 E O FOLATO NOS DEFEITOS DO TUBO NEURAL

Rafaella Ferreira Pinto¹

Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG

Nathalia Barbosa do Espírito Santo Mendes²

Centro Universitário Academia, Juiz de Fora, MG

Linha de Pesquisa: Saúde

RESUMO

Os defeitos do tubo neural (DTN's) são as malformações congênitas mais comuns na espécie humana, podendo se apresentar de diversos tipos de acordo com a falha no fechamento do tubo neural, geralmente causando interrupção na gestação, e um dos fatores que podem levar a isso são a falta de vitaminas específicas. O presente estudo teve como objetivo identificar como essas vitaminas agem no organismo em desenvolvimento e na prevenção dos DTN's, salientando a importância de sua suplementação em gestantes e lactantes. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados científicos SciELO, BIREME/BVS, Google Acadêmico, CAPES, PUBMED, sites oficiais, livros e dissertações, e foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa publicados no período de 1956 a 2021. Ao decorrer das pesquisas, foi possível identificar que a vitamina B12 (cobalamina), assim como a vitamina B9 (folato) influenciam no processo de neurulação do embrião, promovendo o fechamento correto deste, devido de sua ação no processo de síntese de DNA. Dessa forma, foi possível concluir que a suplementação vitamínica do complexo B, especialmente a cobalamina e o ácido fólico, nas mulheres em fase periconcepcional e pré natal, é importante para evitar os riscos dessas malformações.

Palavras-chave: Gravidez. Cobalamina. Desenvolvimento embrionário. Fechamento de tubo neural. B9.

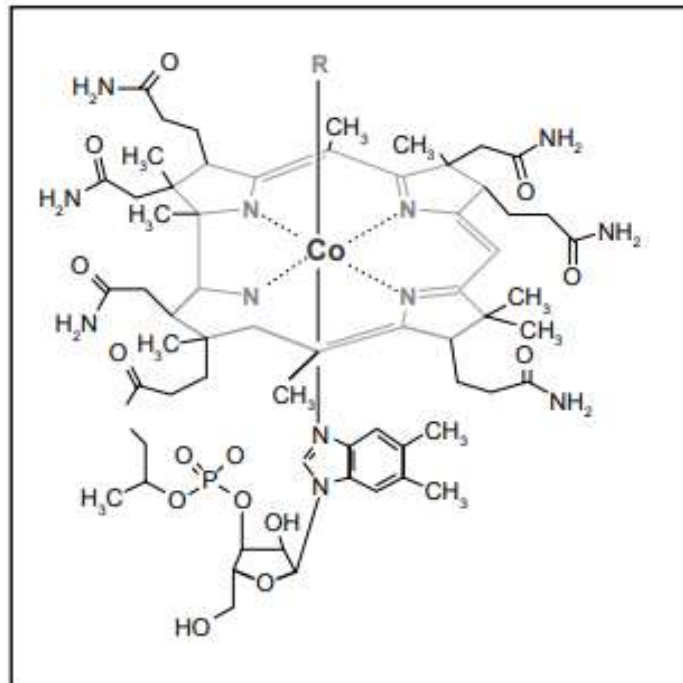
¹ Discente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia. Endereço: Av. Olegário Maciel 490-102 Celular: (32)99820-3502 E-mail: rafa.f.p21@gmail.com

² Docente do Curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário Academia – UniAcademia. Orientador(a). Mestre.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina B12, também sendo denominada de cobalamina, é uma vitamina essencial que contém um núcleo de corrina centrado em cobalto (FIGURA 1), semelhante à porfirina (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017).

FIGURA 1: Forma estrutural química da vitamina B12.



Fonte: Paniz *et al.* (2005).

A cobalamina é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B sintetizada unicamente por microrganismo, sobretudo as bactérias. Essa vitamina é obtida naturalmente a partir de consumo de produtos de origem animal (carne, ovos, leite), e pode ser obtida pelo consumo de grãos modificados com a vitamina implementada, como a soja, o feijão e outros, já que ela não é encontrada naturalmente

nesses alimentos (FÉLIX, 2002).

Essa vitamina desempenha um importante papel no funcionamento das células, ela possui efeitos na maturação das hemácias e desempenha múltiplas funções em vias metabólicas necessárias ao Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP). De acordo com Barros *et al.* (2017), sua deficiência também está associada à diminuição na atividade da enzima mutase L-metilmalonil CoA, sendo diagnosticada quando a concentração está abaixo de 150 a 160pmol/L. Sua deficiência é causada principalmente pela ingestão insuficiente, podendo também ser produzida por distúrbios gastrointestinais. Em torno de 10 a 30% das pessoas com faixa etária acima de 50 anos possuem menor absorção devido a gastrite atrófica (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017).

Além disso, dentre as inúmeras doenças e consequências que são causadas com o deficit da cobalamina, grande parte está relacionada aos sistemas nervosos, pois desempenha diversas funções nas vias metabólicas necessárias para o funcionamento desses sistemas (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017). No entanto, esses fatores não só agem em organismos já formados, mas também na fase embrionária que podem levar a defeitos do tubo neural, como anencefalia e espinha bífida, e ao retardo de desenvolvimento cerebral (BARROS, 2017), assim como nascimento prematuro e baixo peso ao nascer (WOLFFENBUTTEL *et al.*, 2019). Dessa forma, é importante que gestantes e mulheres que desejam engravidar façam a suplementação vitamínica, de preferência começando no período periconcepcional (compreendido por um a dois meses antes do último período menstrual) (BARROS, 2017).

Estudo realizado no Chile com uma criança de um ano, filha de uma mãe com uma dieta vegetariana que teve deficiência da vitamina B12 durante a gestação, verificou que ocorreu comprometimento neurológico e hematológico (MARTINS; SILVA; STRECK, 2017). Esse estudo foi uma forma de alerta para as mães sobre a importância de fazer exames frequentes e suplementação durante todo o período pré-natal, assim

como no período de lactação, pois o lactente em crescimento necessita por volta de 0,1ug de B12 para apoiar a síntese tecidual e desenvolvimento neurológico, o que faz ele exclusivamente dependente do leite materno para o não esgotamento dessa vitamina (DROR; ALLEN, 2018).

É importante que os exames sejam verificados com extrema atenção, pois a deficiência da cobalamina pode estar mascarada com o excesso de ácido fólico (também chamado de folato ou vitamina B9) (MORRIS *et al.*, 2007). A deficiência, apesar de poder acometer todas as mulheres é observada com contraposição entre as diferentes etnias, podendo ser influenciadas por questões culturais, sociais e econômicas.

Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo identificar como as vitaminas citadas acima (folato e cobalamina) agem no organismo em desenvolvimento e na prevenção dos DTN's do embrião/feto, destacando a importância do seu consumo e suplementação em gestantes e lactantes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos de uma pesquisa de revisão bibliográfica de natureza qualitativa e exploratória. As buscas bibliográficas foram feitas nas bases de dados científicos como SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), Google Acadêmico, *Web of Science (Clarivate Analytics)*, *PubMed (National Library of Medicine and The National Institute of Health)*, bem como em sites oficiais, livros, manuais e dissertações.

Os descritores utilizados na pesquisa foram: “defeitos do tubo neural”, “desenvolvimento embrionário e fetal”, “malformações congênitas”, “espinha bífida”, “mielomeningocele”, “vitamina B12”. Foram selecionados trabalhos em português e

inglês, publicados no período de 1956 a 2021.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DEFEITOS DO TUBO NEURAL

De acordo com Anhê, Pires e Guerra (2021), qualquer anormalidade em função ou estrutura gerada antes do nascimento é considerada uma malformação congênita. Os DTN's, de acordo com Félix (2002) são as malformações congênitas mais comuns nos seres humanos e ocorrem devido alguma falha no processo de neurulação e fechamento do tubo neural, podendo ocasionar diversas malformações como a anencefalia, faciocraniosquize, cefalocelos, espinha bifídica cística cervicotorácica, crânio-raquisquize, entre outros. O diagnóstico pré-natal dos DTN's podem ser feitos a partir da décima primeira semana de gravidez, principalmente no início do segundo trimestre, a partir de ultrassonografia, da dosagem de alfafetoproteína plasmática e dosagem de acetilcolinesterase no líquido amniótico (THAME *et al.*, 1998).

A prevalência dessas malformações ou defeitos no fechamento do tubo neural (DTN's) estão em segundo lugar dentre as anomalias perdendo apenas para os defeitos congênitos do coração, e apresentam uma taxa de mortalidade de cerca de 50% das mortes por malformações (TELLES; CUNHA; ORSOLIN, 2010). Levando em conta que a maioria dos DTN's levam à morte do indivíduo, a sua prevalência só será alta se considerar os nascidos vivos e natimortos (CASTILLA; ORIOLI, 2004). Os DTN's variam entre 0,5 a 2 a cada 1.000 nascimentos em países onde não há a suplementação correta, dados coletados em um período de cinco anos, de 2011 a 2016 (FORCI *et al.*, 2021).

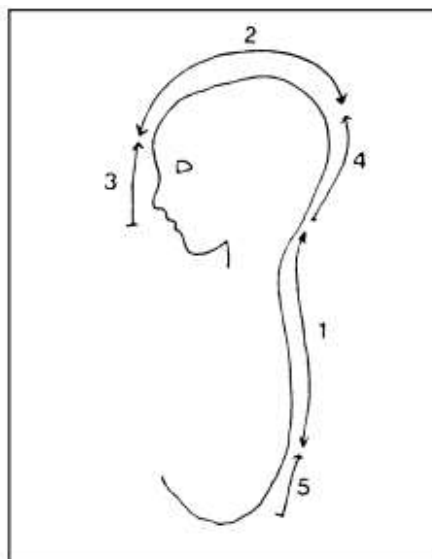
De acordo com Aguiar *et al.* (2003), a prevalência dos DTN's são de 1,5 para cada 1.000 nascimentos, pesquisa feita em um período de 10 anos com indivíduos vivos e natimortos. O Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações

Congênitas (ECLAMC) realizou uma pesquisa abrangendo mais de 100 hospitais de nove países da América do Sul, com vários deles localizados no Brasil, durante 36 anos, onde foram avaliados em torno de 200.000 nascimentos por ano, ilustrando a correlação entre etnia e prevalência de anomalias genéticas (CASTILLA; ORIOLI, 2004).

3. 1. 1. Principais Defeitos do Tubo Neural

As malformações do SNC geralmente levam a interrupção da gestação e seu tipo vai depender da posição do DTN's (FIGURA 2). A grande maioria dos casos são de anencefalia e espinha bífida. A anencefalia é causada quando há falha no fechamento superior ou rostral do tubo neural nas posições dois e quatro, ocasionando a ausência da calota craniana e de ambos hemisférios cerebrais (HUNT, 1997; FÉLIX, 2002; AGUIAR *et al.* 2003; TELLES; CUNHA; ORSOLIN, 2010).

FIGURA 2: Zonas de fechamento do tubo neural.



Fonte: Van Allen *et al.* (1993).

A anencefalia se caracteriza pela ausência de crânio e pele, tendo a degeneração do encéfalo, sendo incompatível com a vida extrauterina (MARIANI NETO, 2020). Nesse DTN há a ausência do córtex cerebral, dessa forma mesmo que o prognóstico da criança seja de sobrevivência por mais alguns dias ela já pode ser considerada um feto morto, pois não irá desfrutar de sensações ou de consciência (PENNA, 2005).

A faciocraniosquize corresponde a falha no fechamento dois, três e quatro, e a faciocranioraquisquize corresponde a falha no fechamento um, dois, três e quatro, sendo essas duas defeitos muito raros na espécie humana, de acordo com Van Allen e Myhe (1985). Os defeitos envolvendo a espinha são segmentares (FÉLIX, 2002), sendo eles denominados de espinha bífida.

A formação do tubo ocorre com o fechamento da placa neural, em torno de 24 a 28 dias depois da fertilização, em que sua estrutura final abrange a coluna vertebral e o cérebro (THAME *et al.*, 1998), e nesse período muitas mulheres ainda não sabem que estão grávidas (MARIANI NETO, 2020). Esse fechamento ocorre em dois neuroporos diferentes que juntos formam o tubo, o neuroporo anterior ou rostral que se fecha entre 24-26 dias levando aproximadamente 5,5 horas para fechar, e o posterior ou caudal que se fecha entre 25-28 dias, levando em torno de 27 horas para fechar (FÉLIX, 2002). O fechamento se inicia na região cervical e continua para cima e para baixo por mecanismos complexos, em um processo descontínuo (MARIANI NETO, 2020).

Pacientes com espinha bífida podem ter o defeito recoberto por pele normal, denominado espinha bífida oculta, ou juntar com uma protrusão cística, que pode conter meninges anormais e líquido cefalorraquidiano (meningocele), ou elementos da medula espinhal e/ou nervos (mielomeningocele). Esses pacientes possuem taxa de sobrevivência maior, seja com meningocele ou mielomeningocele, pois há extensos tratamentos médicos, assim cuidados cirúrgicos. A espinha bifídica oculta pode ser

assintomática durante a vida toda (AGUIAR *et al.*, 2003).

Ainda de acordo com Aguiar *et al.* (2003), meningocele e mielomeningocele podem levar a criança a ter incapacidades crônicas graves, como hidrocefalia, paralisia de membros, disfunções (sexual, intestinal e vesical). Segundo Pena (2005), ao contrário da espinha bífida, todas os pacientes anencéfalos nascem mortos ou morrem pouco após o nascimento, sobrevivendo no máximo alguns dias.

O Conselho Regional de Medicina de São Paulo, em 2003, e o Conselho Federal de Medicina, em 2004, aprovaram a doação de órgãos de portadores de anencefalia, na Resolução CFM nº 1.752 considerando que os anencéfalos são natimortos cerebrais, aos quais não se aplicavam os critérios de morte encefálica por não possuírem cérebro e que seus órgãos e tecidos viáveis poderiam ser dispostos para transplantes principalmente para crianças (BRASIL, 2004). No entanto a resolução foi revogada, sendo assim a doação de órgãos de anencéfalos passou a utilizar os mesmos parâmetros que a doação de órgãos de crianças normais, sendo preciso esperar uma semana e só podendo ser feita após detectada morte cerebral.

Outros DTN's menos comuns são a exencefalia, em que há uma falha na formação e fechamento do couro cabeludo e do crânio, e o cérebro se encontra fora da caixa craniana, anormalmente formado. A encefalocele, onde há uma falha na formação completa do crânio na qual resulta um tecido cerebral fora do crânio envolto por um saco membranoso. A craniorraquisquise, que resulta quando a anencefalia é coexistente com algum outro DTN (geralmente na região cervicotorácica), sendo incompatível com a vida (MARIANI NETO, 2020).

3. 1. 2. Prováveis causas dos Defeitos do Tubo Neural

De acordo com Félix (2002), há uma especulação se o responsável pelos DTN's são provenientes de uma ação direta da mutação do gene da MTHFR (Metilenotetrahidrofolato redutase) ou um defeito metabólico subsequente. Para tentar

desvendar essa questão, Hansen *et al.* (2001) fizeram um estudo com camundongos utilizando tecnologia que auxiliasse o estudo da modulação da expressão do gene MTHFR, no qual foi utilizado dois desoxiribonucleotídeos antisíntese de dois exemplares divergentes do éxon 1 deste gene e foi observado por eles um aumento do número de embriões com DTN's. Esse estudo sugere que o gene MTHFR de fato está envolvido com o fechamento adequado do tubo neural.

Em outro experimento também fizeram suplementação em camundongos com 5-metiltetraidrofolato, o que levou a prevenção de 60% de formação de fetos com DTN's. O 5-metiltetraidrofolato é um composto formado no ciclo de metilação, no qual há a ação da cobalamina e do folato, que ao final culminará na biossíntese de DNA, o que produzirá os produtos da metilação (TOLMIE, 1997).

3. 2. INFLUÊNCIA DA VITAMINA B12 NA PRODUÇÃO DOS DTN's

A vitamina B12 não é uma molécula que possui uma única forma estrutural, ela é formada por um anel porfirínico contendo o cobalto como elemento central ligado a um radical. Quando esse radical é composto por um grupo cianeto é formado a molécula sintética da B12 que é disponível comercialmente (cianocobalamina). Quando o cobalto é ligado a um hidróxido é formado uma hidroxicobalamina, que é a forma natural dessa vitamina, e quando é ligada a um nitrito é denominada de nitritocobalamina, encontrada em alguns tipos de bactérias (BARROS, 2017).

A cianocobalamina é a forma mais estável da vitamina, quando ingerida é hidrolisada e se torna a hidroxicobalamina sendo metilada para uma das suas duas formas ativas, a metilcobalamina ou adenosilcobalamina, removendo o grupo cianeto e com inserção de um metil ou adenosil no lugar (ESPERANCA, 2011). A metilcobalamina será encontrada no plasma e a adenosilcobalamina armazenada no fígado (GREEN, 2010).

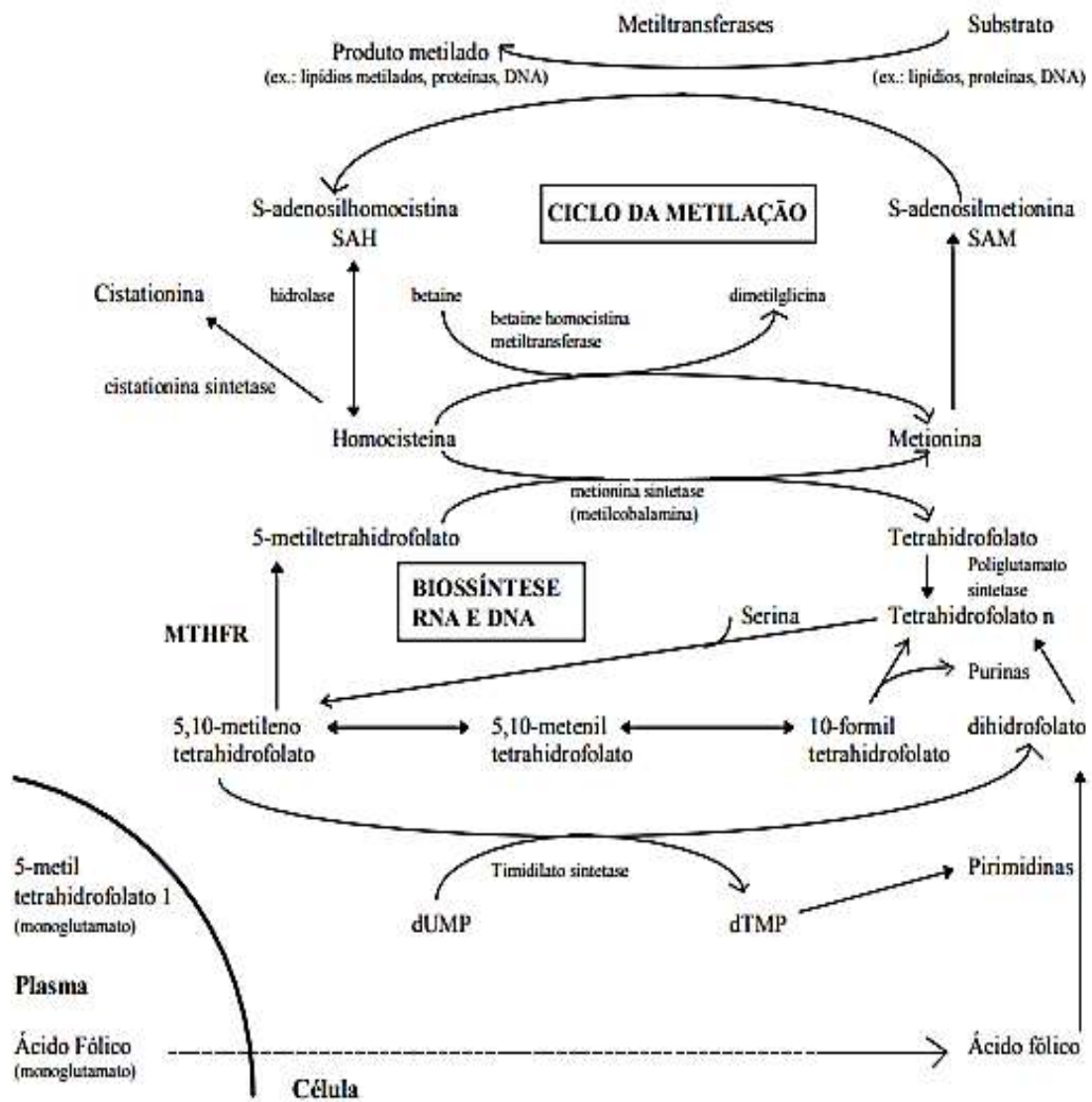
Essa vitamina age de forma significativa na divisão celular, especificamente na

síntese de DNA, além de atuar como coenzima na remetilação da homocisteína para metionina e na conversão de metilmalonil-CoA à succinil-CoA (GREEN, 2010). Com o baixo nível da cobalamina o metabolismo da homocisteína é afetado e os níveis desse aminoácido podem ficar elevados, o que acarretará em alterações nos vasos sanguíneos, sendo seu alto nível também um dos fatores que pode levar ao defeito no tubo neural (FÉLIX, 2002).

Além da cobalamina, um fator de grande importância na prevenção dos DTN's é o folato, pois quando absorvido é reduzido a tetraidrofolato (THF), princípio ativo de todo folato biologicamente ativo. O folato é de extrema importância no ciclo de metilação (FIGURA 3), sendo um dos elementos principais, que tem como produto final a biossíntese de DNA e da metilação (TOLMIE, 1997).



FIGURA 3: Ciclo de metilação da vitamina B12.



Fonte: Félix (2002).

Segundo Eskes (1997), no ciclo de metilação o folato é reduzido a THF (tetraidrofolato) e aceitará uma unidade simples de carbono da serina e se converterá

em 5,10-metilenotetrahidrofolato (MTHF), que será reduzido pela enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) tornando-se 5-metiltetrahidrofolato. A partir disso ocorrerá a formação da metionina que dará origem ao S-adenosilmetionina (SAM) responsável pela produção da homocisteína. Essa enzima poderá ser remetilada a partir da enzima metionina sintase, se tornando metionina, utilizando a cobalamina (B12) como cofator, o que leva a completar o ciclo da metilação. A metionina produz o ATP S-adenosilmetionina sintase, que é responsável por metilar substratos, como as proteínas básicas da mielina, lipídios, DNA e RNA.

Caso haja defeitos na remetilação da homocisteína seu nível no plasma e na urina pode aumentar. Um estudo feito por Wenstrom *et al.* (2000), analisaram gestantes em que os fetos tinham algum DTN's, comparando às gestantes em que os fetos não possuíam qualquer DTN's como controle. Os resultados demonstraram que os níveis de homocisteína no líquido amniótico foram significativamente maiores nas gestantes com feto com algum defeito no tubo do que nas gestantes com fetos sem defeito no tubo. No entanto, segundo Kobus (2013), o modo como os níveis elevados da homocisteína age na formação dos DTN's, com base em aspectos morfológicos e mecanismos celulares, ainda não foram totalmente esclarecidos.

Além disso, segundo Tamura e Picciano (2006), é importante ressaltar que a divisão celular que ocorre durante o fechamento do tubo neural é rápida, ou seja, qualquer falha ou atraso na síntese de DNA resultante de problema nos níveis de folato ou cobalamina podem levar o indivíduo a um DTN.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos artigos e publicações sobre o tema, foi possível perceber a importância da suplementação de cobalamina na gravidez como uma forma de evitar possíveis problemas no desenvolvimento do feto, sendo estudado principalmente o

efeito dessa suplementação na diminuição de casos de defeitos do tubo neural. Também foi possível compreender que a cobalamina não age sozinha, necessitando principalmente de outra vitamina não sintetizada pelo corpo humano, o folato.

No entanto, o ácido fólico pode mascarar a deficiência da cobalamina, sendo assim é de extrema importância que sejam feitos exames frequentes de controle para verificação dos níveis das duas vitaminas, pois caso haja muito ácido fólico e não tenha cobalamina o suficiente, os níveis da homocisteína aumentarão significativamente no plasma, pois a cobalamina é a responsável pela remetilação deste aminoácido. Além disso, é de extrema importância a disseminação da informação, pois os profissionais devem estar preparados para passar informações corretas sobre a questão para o grupo suscetível, sendo ele as pessoas grávidas ou com intenção de engravidar.

ABSTRACT

Neural tube defects (NTD's) are the most common congenital malformations in the human species, and can be of different types according to the failure of the neural tube to close, usually causing termination of pregnancy, and one of the factors that can lead to this are the lack of specific vitamins. The present study aimed to identify how these vitamins act in the developing organism and in the prevention of NTDs, emphasizing the importance of their supplementation in pregnant and lactating women. This is a narrative review of the literature in the scientific databases SciELO, BIREME/BVS, Google Scholar, CAPES, PUBMED, official websites, books and dissertations, selecting works from the English and Portuguese medical literature published from 1956 to 2021. During the research, it was possible to identify that vitamin B12, as well as vitamin B9, influence the process of neurulation of the embryo, promoting its correct closure, due to its action in the process of DNA synthesis. Thus, it was possible to conclude that vitamin supplementation of complex B, especially cobalamin and folic acid, in women in the periconceptual and prenatal phase, is important to avoid the risks of these malformations.

Keywords: Pregnancy. Cobalamin. Embryonic development. Neural Tube Closure. B9.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, M. J. B. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, p. 129-134, 2003.
- ANHE, N. B.; PIRES, L. S. A; GUERRA, T. G. O uso da suplementação materna para prevenção de defeitos congênitos e outros agravos na gestação. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.6, p.63883-63900, jun. 2021.
- BARROS, B. C. A. **Avaliação da deficiência funcional de vitamina B12 em mulheres com história de abortos espontâneos e recorrentes**. Dissertação (mestrado em hematologia) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, p. 79, 2017.
- BRASIL. Resolução CFM Nº 1752 de 13 de setembro de 2004. Autorização ética do uso de órgãos e/ou tecidos de anencéfalos para transplante, mediante autorização prévia dos pais. **Conselho Federal de Medicina**. Brasília, DF, 8 set. 2004. Seç 1, p. 140.
- CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. **Karger AG**, Basel, v. 7, p. 76–94, 2004.
- CONCEIÇÃO, R. C. da *et al.* Conhecimento de médicos e enfermeiros obstetras sobre a prevenção dos defeitos no tubo neural. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 10, p. 2795-2803, 2012.
- DROR, D. K.; ALLEN, L. H. Vitamin B-12 in Human Milk: A Systematic Review. **American Society for Nutrition**, Rockville, v. 9, p. 358-366, 2018.
- ESKES, T. K. A. B. *et al.* Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. **Q. J. Med.**, Oxford, v.90, p. 505-510, 1997.

ESKES, T. K. A. B. *et al.* Sequence analysis of the coding region of human methionine synthase: relevance to hyperhomocysteinaemia in neural tube defects and vascular disease. **Q. J. Med.**, Oxford, v.90, p. 511-517, 1997.

Esperanca M. The wonders of vitamin B12: Keep Sane and Young. **Xlibris Corporation**, Bloomington, 2011. p. 77.

FÉLIX, T. M. **Metabolismo da homocisteína e defeitos do tubo neural: um estudo bioquímico e molecular no sul do brasil.** Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, p. 184, 2002.

FORCI, K. *et al.* Incidence of neural tube defects and their risk factors within a cohort of Moroccan newborn infants. **BMC Pediatric**, San Francisco, v. 21, n. 124, p. 10, 2021.

GREEN, R. ABC of D's in the folate transporter. **American Society of Hematology**, Washington, v. 116, n. 24, p. 5082-5083, 2010a.

HANSEN, D. K. *et al.* Antisense modulation of 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase expression produces neural tube defects in mouse embryos. **Reprod. Toxicol.**, Amsterdam, vol. 15, n. 1 , p. 21-29, 2001.

HUNT, G. M. The median survival time in open spina bifida. **Dev Med Child Neurol**, v. 39, p. 568, 1997.

KOBUS, K. **Efeito da Homocisteína sobre os mecanismos celulares envolvidos na morfogênese da medula espinhal e do esqueleto axial de embriões de Gallus domesticus: implicações na gênese dos defeitos do tubo neural.** Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. Florianópolis, p. 148, 2013.

MARTINS, J. T.; SILVA, M. C.; STRECK, E. L. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. 2017. **Revista Inova Saúde**, Criciúma, v. 6, n. 1, p. 192-207, jul. 2017.

MORRIS, M. S. *et al.* Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Oxford, 2007, v. 85, p. 193-200.

MARIANI NETO, C. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2020.

PANIZ, C *et al.* Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 5, p. 323-34, out. 2005.

PENNA, M. L. F. Anencefalia e Morte Cerebral (Neurológica). **Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 95-106, 2005.

SMITHELLS, R. W.; SHEPPARD, S.; SCHORAH, C. J. Vitamin deficiencies and neural tube defects. **Arch Dis Child**, Londres, v. 51, n. 12, p. 944-50, 1976.

TAMURA, T.; PICCIANO, M. F. Folate and human reproduction. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Oxford, v. 83, p. 993–1016, 2006.

TELLES, J. A. B.; CUNHA, A. C. da; ORSOLIN, R. Defeito de fechamento do tubo neural: A experiência do Serviço de Medicina Fetal do HMIPV. **Arch Dis Child**, Porto Alegre, v. 54, n. 3, p. 306-310, jul. - set., 2010.

THAME, G. *et al.* Folate, vitamin B12, serum ferritin and defects of the neural tube. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, v. 20, n. 8, p. 449-453, set. 1998.

TOLMIE, J. Neural tube defects and other congenital malformations of the Central

Nervous System. **Principles and Practice of Medicinal Genetics**, 1997, 2 ed. p. 2145-2151.

Van Allen MI, Myhre S. Ectopia cordis thoracalis with craniofacial defects resulting from early amnion rupture. **Teratology**, Hoboken, v. 32, p. 19-24, 1985.

WENSTROM, K. D. *et al.* Role of amniotic fluid homocysteine level and of fetal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotype in the etiology of neural tube defects. **Am. J. Med. Genet.**, Hoboken, v. 90, n. 1, p. 12-16, 2000.

WOLFFENBUTTEL, B. H. R.; *et al.* The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. **Mayo Clinic Proceedings Inovations, Outcomes**, v. 3, n. 2, p. 200-214, 2019.