



BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

ALLAN VINICIUS MOURA

**BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO DURANTE
A GESTAÇÃO**

Apucarana
2021

ALLAN VINICIUS MOURA

**BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO DURANTE
A GESTAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado ao curso de Bacharelado em
Nutrição da Faculdade de Apucarana –
FAP, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Me. Patrícia Ferreira Pires.

Apucarana
2021

ALLAN VINICIUS MOURA

**BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO DURANTE
A GESTAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Bacharelado em Nutrição da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição. Com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Profª Me. Patrícia Ferreira Pires
Faculdade de Apucarana

Profª Esp. Ana Helena Gomes Andrade
Faculdade de Apucarana

Profª Drª. Débora Cristina Martins
Faculdade de Apucarana

Apucarana, ____ de ____ de 2021.

Apucarana
2021

AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente do curso de nutrição da FAP por dividir conosco seus conhecimentos e experiências.

“Quanto as doenças, tenha o hábito de duas coisas – ajudar, ou pelo menos não causar danos.”

Hippocrates

MOURA, Allan Vinicius; **Benefícios da suplementação de ácido fólico durante a gestação** 37p. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) Graduação em Nutrição. Faculdade de Apucarana - FAP. Apucarana-Paraná. 2021.

RESUMO

O ácido-fólico tem sido utilizado durante a gestação como forma de prevenção contra as más formações do tubo neural que ocorrem no desenvolvimento do feto, com as principais sendo: espinha bífida e anencefalia. Vários governos pelo mundo utilizam de programas voltados para a fortificação alimentar e suplementação gratuita do ácido fólico com a intenção de diminuir a prevalência dos casos de deformações. O trabalho tem por objetivo analisar a importância do ácido fólico na gestação e identificar a efetividade dos programas de fortificação alimentar e suplementação gratuita, além de verificar possíveis toxicidades. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter analítico. A utilização do ácido fólico está ligada diretamente com a menor prevalência de casos de deformações do tubo neural, nos países que adotaram a fortificação alimentar obrigatória, houve uma redução média de 37,1% na prevalência de casos, no entanto, a suplementação é muitas vezes utilizada de forma tardia, o que torna sua utilização inefetiva na prevenção. Houveram baixa incidências relacionadas a toxicidade da vitamina no feto ou na gestante. Conclui-se que os níveis adequados do ácido fólico são de grande importância durante a gestação, e que a fortificação alimentar é uma ótima estratégia para auxiliar nesse objetivo. Quanto a toxicidade, os benefícios superam os malefícios, e não há motivo comprovado para a não utilização do ácido fólico. Novas estratégias com o intuito de conscientização do nutriente devem ser instauradas, podendo inclusive ser apresentado nas escolas durante conteúdos relacionados a reprodução humana. Além da inclusão do profissional nutricionista em todas as unidades básicas de saúde, com o intuito de realizar/supervisionar ações de promoção visando principalmente à importância do ácido fólico na gestação.

Palavras-chave: Folato. Feto. Fortificação. Gravidez.

MOURA, Allan Vinicius; **Benefits of Folic Acid Supplementation During Pregnancy** 37p. Course Conclusion Paper (Monograph) Graduation in Nutrition. Faculty of Apucarana - FAP. Apucarana-Paraná. 2021.

ABSTRACT

Folic acid has been used during pregnancy as a form of prevention against neural tube malformations that occur during fetal development, the main ones being: spina bifida and anencephaly. Several governments around the world use programs aimed at food fortification and free supplementation of folic acid with the intention of reducing the prevalence of cases of deformity. The work aims to analyze the importance of folic acid in pregnancy and identify the effectiveness of food fortification and free supplementation programs, in addition to verifying possible toxicities. This is an analytical bibliographic review. The use of folic acid is directly linked to the lower prevalence of cases of neural tube deformities, in countries that have adopted mandatory food fortification, there was an average reduction of 37.1% in the prevalence of cases, however, supplementation is many often used late, which makes its use ineffective in prevention. There were low incidences related to vitamin toxicity in the fetus or pregnant woman. It is concluded that adequate levels of folic acid are of great importance during pregnancy, and that food fortification is an excellent strategy to assist in this objective. As for toxicity, the benefits outweigh the harms, and there is no proven reason for not using folic acid. New strategies with the aim of raising awareness of the nutrient must be introduced, and it may even be presented in schools during content related to human reproduction. In addition to the inclusion of a professional nutritionist in all basic health units, in order to carry out/supervise promotion actions, mainly aimed at the importance of folic acid in pregnancy.

Keywords: Folate. Fetus. Fortification. Pregnancy.

LISTA DE SIGLAS

AF	Ácido Fólico
DRIs	Dietary reference intakes
DTN	Deficiências do Tubo Neural
EUA	Estados Unidos da América
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UBS	Unidade Básica de Saúde
UL	Tolerable Upper Intake Level

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo geral	11
2.2. Objetivos específicos	11
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3.1. Ácido Fólico e gestação.	12
3.2. Consumo alimentar de ácido fólico	12
3.3. Carência e excesso de ácido fólico	13
3.3.1. Carência	13
3.3.2. Excesso	14
3.4. Deficiência do tubo neural.	14
3.5. Suplementação	15
3.5.1. Dosagem	16
3.5.2. Período de uso	16
3.6. Malefícios e possíveis malefícios	17
3.7. Fortificação alimentar	17
3.7.1. Programas de fortificação	18
4. METODOLOGIA	20
4.1. Delineamento da pesquisa	20
4.2. Local da pesquisa	20
4.3. Amostra Geral	20
4.4. Critérios de inclusão	20
4.5. Critérios de exclusão	20
4.6. Coleta de dados	20
4.7. Análise de dados	21
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22

6.	CONCLUSÃO	-----	31
7.	REFÊRENCIAS	-----	33

1. INTRODUÇÃO

Durante a última década, novas informações importantes foram publicadas com relação à associação da suplementação de ácido fólico e o risco de ocorrência e recorrência de deficiências do tubo neural, bem como de outras malformações congênitas sensíveis ao ácido fólico. Esses novos dados têm implicações importantes para as mulheres, suas famílias e profissionais de saúde (CHITAYAT et al., 2016).

No Brasil, foi regulamentado em 1990 o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) como uma atribuição do Sistema Único de Saúde (SUS). O principal objetivo do SISVAN é monitorar o padrão alimentar e o estado nutricional dos indivíduos atendidos pelo SUS, tanto por cunho calórico quanto por equilíbrio da ingestão dos nutrientes. Nas gestantes especificamente é dada prioridade a avaliação do índice de massa corporal (IMC) e o ganho de peso por idade gestacional (BARBOSA; AGUIAR; HOLANDA, 2017).

Foi estabelecido que a suplementação com ácido fólico no período da concepção reduz os riscos de defeitos do tubo neural na prole. No entanto, ainda não se sabe se o ácido fólico tem algum efeito no neurodesenvolvimento da criança (GAO et al., 2016).

Alguns estudos relataram um risco aumentado de transtorno do espectro autista além de desenvolvimento neuro cognitivo prejudicado em filhos de mães que usaram suplementos de ácido fólico. Além disso, algumas revisões e relatórios publicados levantaram inúmeras questões de saúde relacionadas a fortificação de ácido fólico (WIENS; DESOTO, 2017).

Por isso certos países optaram por não instituir um programa de fortificação com ácido fólico nos alimentos devido a preocupações com consequências indesejadas (FIELD; STOVER, 2018).

Talvez existam outras opções para o combate contra as deficiências do tubo neural além da suplementação e fortificação, como por exemplo campanhas que apresentem o quanto crucial é uma alimentação equilibrada na saúde da gestante e principalmente do bebê (FISCHER; STRONATI; LANARI, 2017).

Apesar do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional ser de grande importância para a identificação das gestantes em risco nutricional na saúde pública,

a ausência do profissional capacitado para lidar com as deficiências nutricionais é um problema de nível nacional. O nutricionista, que é o profissional mais indicado para realizar este tipo de acompanhamento, acaba muitas vezes tendo sua especificidade não reconhecida, e como consequência isso gera uma grave insuficiência no atendimento ao público citado (LAPORTE-PINFILDI et al., 2016).

Sendo assim é de suma importância que o nutricionista tenha conhecimento sobre os benefícios e riscos da suplementação do ácido fólico nas gestantes e fetos, para que tenha a melhor conduta possível de acordo com a realidade do público atendido, afim de evitar qualquer malefício em sua saúde.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Analisar as evidências científicas acerca dos benefícios da suplementação de ácido fólico durante a gestação.

2.2. Objetivos específicos

- Averiguar as alterações no número de deficiências no tubo neural do feto antes e após o programa de fortificação alimentar de ácido fólico ser implementada no país.
- Identificar se há consenso na dosagem e período de utilização do ácido fólico suplementado.
- Constatar se a suplementação de ácido fólico na gestação pode afetar de forma negativa a saúde do feto e/ou da criança no futuro.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Ácido Fólico e gestação.

Folato é um nome genérico para uma família de compostos que compartilham um núcleo de ácido pteroilglutâmico e cujo papel biológico primário é a transferência de unidades de 1 carbono. O ácido pteroilglutâmico, ou ácido fólico (AF), é a forma mais comum de folato usada em suplementos dietéticos e como fortificante em alimentos; é completamente oxidado, estável, altamente biodisponível e raramente é encontrado na natureza (LAMERS et al., 2018).

O ácido fólico é um membro da família das vitaminas B e é essencial para o metabolismo dos aminoácidos. A ingestão adequada de ácido fólico é vital para o metabolismo, a homeostase celular e a síntese de DNA. Desde a descoberta inicial do ácido fólico na década de 1940, a deficiência de folato tem sido implicada em vários estados de doença, principalmente aqueles associados a defeitos no tubo neural durante o desenvolvimento fetal e degeneração neurológica mais tarde na vida (STANHEWICZ; KENNEY, 2017).

Durante a gravidez, a suplementação de ácido fólico é necessária para aumentar a expansão do volume sanguíneo materno e para o crescimento fetal. Além disso, a suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez pode prevenir a ocorrência de defeitos no tubo neural. A partir de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que mulheres grávidas tomem suplementos de ácido fólico a 400 µg/dia, de preferência antes da gravidez, para prevenir anemia materna, sepse puerperal, baixo peso fetal e parto prematuro. Com base nas diretrizes da OMS, a suplementação com ácido fólico está incluída no cuidado pré-natal padrão em muitos países, e a fortificação alimentar obrigatória com ácido fólico foi introduzida em mais de 80 países. Até agora, a suplementação diária de ácido fólico para mulheres grávidas se espalhou pelo mundo e a taxa de suplementação de ácido fólico tem aumentado gradualmente (CHENG et al., 2019).

3.2. Consumo alimentar de ácido fólico

O guia utilizado para definição de consumo dietético é a Dietary Reference intakes (DRIS), ou em português, referências de ingestão dietética. Dentro das DRIS possuem os valores recomendados para o consumo de cada nutriente importante para

nossa saúde, além também de definir a Tolerable Upper Intake Level (UL), que é o valor que delimita a quantidade máxima recomendada daquele nutriente sem que o mesmo nos cause danos a saúde (TANAKA; KUWABARA; TSUGAWA, 2020).

As DRIS recomendam que gestantes ingiram 600 µg de ácido fólico ao dia, porém foi identificado através do recordatório de 24 horas que aproximadamente 95% das gestantes não atingem esse valor apenas com a alimentação sem fortificação, esse valor cai para 49% quando considerado a fortificação alimentar e 17% quando considerado o uso de suplementos. (RODRIGUES; GUBERT; SANTOS, 2015).

Os alimentos fontes de folato mais consumidos pelas gestantes normalmente são, leguminosas, principalmente o feijão, laranja, leite e alguns sucos de fruta. Além dos alimentos produzidos com a farinha de trigo enriquecida com ácido fólico, como por exemplo: macarrão, pães, bolos, etc (RODRIGUES; GUBERT; SANTOS, 2015).

3.3. Carência e excesso de ácido fólico

3.3.1. Carência

A deficiência não tratada de ácido fólico pode causar anemia megaloblástica e pancitopenia. Além disso, pode causar glossite, estomatite angular e úlceras orais. Manifestações neuropsiquiátricas, incluindo depressão, irritabilidade, insônia, declínio cognitivo, fadiga e psicose, também ocorrem com deficiência de ácido fólico. É fortemente recomendado que mulheres em idade fértil comam alimentos ricos em folato e recebam pelo menos 0,4 mg por dia de ácido fólico suplementar para prevenir complicações relacionadas à gravidez e anormalidades fetais, incluindo defeitos do tubo neural (KHAN; JIALAL, 2021).

Os níveis séricos de folato também estão ligados inversamente com os níveis de homocisteína, ou seja, quando ocorre a deficiência de folato, ocorre a elevação dos níveis de homocisteína. A homocisteína está ligada a diversos problemas de saúde, sendo principalmente os cardiovasculares e neurológicos (JAKUBOWSKI, 2019).

O baixo nível socioeconômico está diretamente associado a níveis baixos de folato. Níveis elevados de homocisteína, um biomarcador do estado de folato, foram associados a aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, síndrome de Down e descolamento prematuro da placenta (TSERGA; BINDER; MICHELS, 2017).

3.3.2. Excesso

Foi relatado que a alta ingestão de ácido fólico pode mascarar a deficiência de vitamina B12, aumentar a incidência de partos gemelares, acelerar a progressão do câncer, suprimir as funções da tireoide durante a adolescência com déficits de motivação e memória espacial, também está associado a riscos aumentados de asma, resistência à insulina, e doenças cardiovasculares na prole. Embora seja controverso, estudos recentes também sugerem que a ingestão excessiva de folato pode estar associada ao aumento do risco de transtorno do espectro autista - TEA (CHU et al., 2019).

Em estudos com animais, foi observado que níveis elevados de ácido fólico durante a gestação afetam o fenótipo metabólico da prole na idade adulta, relacionado a aumento do ganho de peso, intolerância à glicose, aumento dos níveis plasmáticos de insulina e diminuição da adiponectina em mulheres e aumento de leptina em homens (CASTAÑO et al., 2017).

3.4. Deficiência do tubo neural.

A falha no processo de fechamento do tubo neural durante o desenvolvimento embrionário resulta em defeitos congênitos graves denominados defeitos do tubo neural, incluindo anencefalia e espinha bífida (GREENE; LEUNG; COPP, 2017)

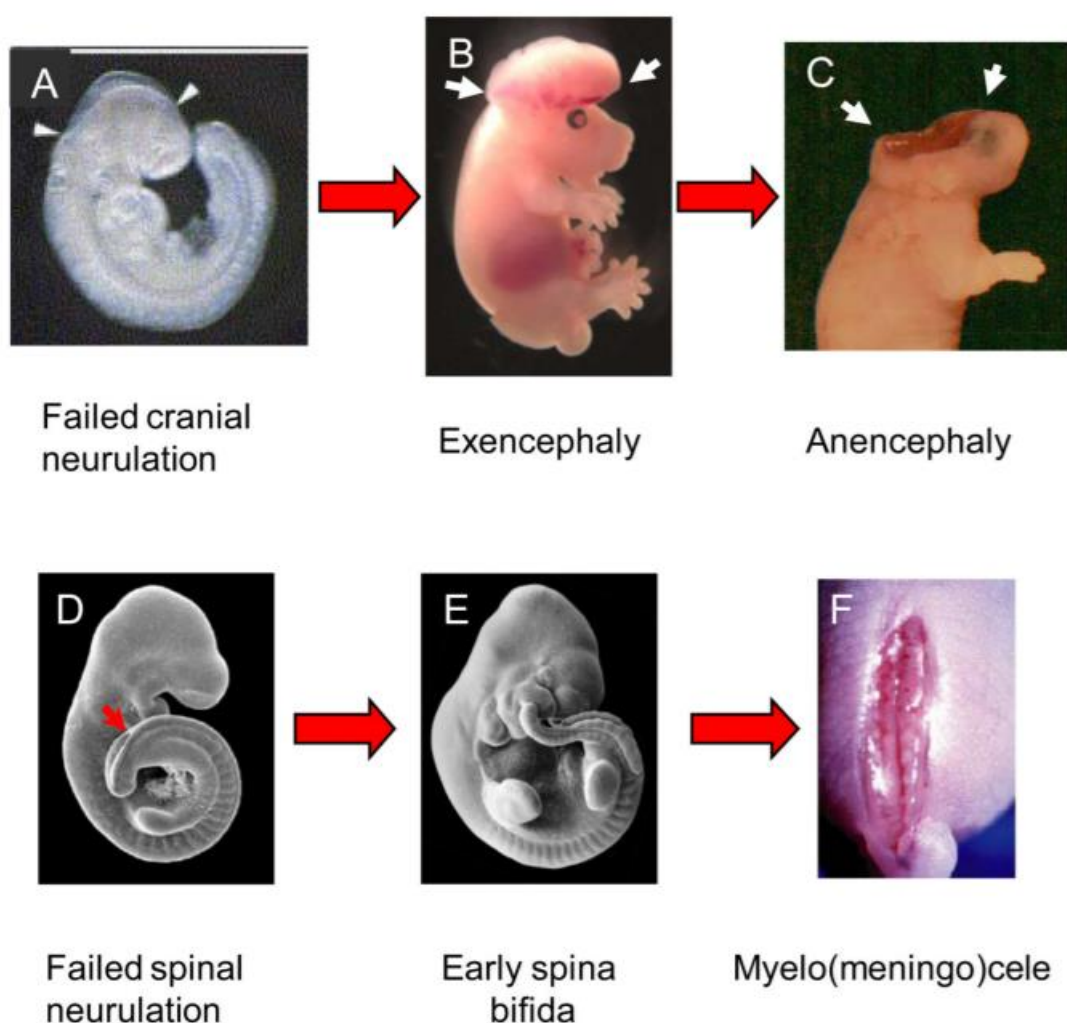
As deficiências do tubo neural (DTN) são uma das anomalias congênitas mais comuns nos Estados Unidos, com uma prevalência de 6,5 por 10.000 nascidos vivos durante 2009-2011. Nos últimos 100 anos, a incidência de DTNs tem diminuído continuamente devido a uma melhor nutrição e triagem com alfa-fetoproteína sérica materna e agora ultrassom (DOLIN; DEIERLEIN; EVANS, 2018).

O defeito do tubo neural (DTN) é uma malformação congênita do sistema nervoso central (SNC) que ocorre devido a falha no fechamento do tubo neural entre a terceira e a quarta semanas de gestação. As DTNs afetam aproximadamente 300.000 nascidos vivos em todo o mundo a cada ano e a incidência em diferentes áreas varia de 0,03 a 20 por 1.000 por nascimentos. Os tipos mais comuns de DTNs são: espinha bífida que ocorre com falta de fechamento na região da medula espinhal e anencefalia com falta de fechamento na região craniana. Os indivíduos com anencefalia geralmente morrem poucos dias após o nascimento. Avanços na assistência médica e procedimentos cirúrgicos melhoraram muito a sobrevivência da

maioria dos indivíduos afetados pela espinha bífida (AU; FINDLEY; NORTHRUP, 2017).

Já no Brasil, durante o período pré-fortificação (01/01/2001 há 31/12/2004) existia uma prevalência de casos de deficiências do tubo neural de 0,79 para 1000 nascimentos, incluindo nascidos vivos e natimortos. E no período pós fortificação (01/01/2005 há 31/12/2014) esses valores caíram para 0,55 para 1000 nascimentos (SANTOS et al., 2016).

Figura 1 – Deficiências do tubo neural



Fonte: Copp; Greene (2013).

3.5. Suplementação

Suplementos dietéticos são produtos ingeridos além da dieta regular, tem o objetivo de fornecer nutrientes adicionais que promovem a saúde. É um produto que se destina a complementar a dieta, incluindo vitaminas, minerais, aminoácidos, ervas

e botânicos, destina-se a ser ingerido como uma pílula, cápsula, comprimido ou líquido (RONIS; PEDERSEN; WATT, 2018).

Apesar dos suplementos alimentares serem facilmente encontrados nos mercados e não necessitarem de receitas médicas para serem adquiridos, deve-se sempre ter cautela na sua utilização, pois apenas profissionais especializados, como o nutricionista, que podem orientar o uso dos suplementos alimentares de forma adequada, definindo: quantidade, tempo, como e quando tomar. O uso sem orientações pode trazer riscos e prejuízos a saúde do indivíduo (MACEDO; FERREIRA, 2021).

Desde o início da década de 1990, a suplementação de ácido fólico materno tem sido recomendada antes e durante o primeiro trimestre da gravidez, para reduzir o risco de defeitos no tubo neural fetal. Além disso, muitos países também implementaram a fortificação de alimentos básicos com ácido fólico, afim de promover uma ingestão suficiente entre as mulheres em idade reprodutiva, com base nas preocupações em torno das práticas dietéticas (MCSTAY et al., 2017).

3.5.1. Dosagem

Durante a gravidez, as necessidades de folato aumentam de 400 para 600 µg / dia para garantir o crescimento fetal e placentário devido ao seu papel crítico na síntese de DNA e replicação celular (CASTAÑO et al., 2017).

As recomendações dos EUA para mulheres em idade fértil é consumir 0,4 mg de folato na forma de vitaminas ou alimentos fortificados diariamente, além de uma dieta rica em folato, devido à menor biodisponibilidade nos alimentos. Esta quantidade deve aumentar para 0,6 mg na gravidez e 0,5 mg durante a lactação. Mulheres com histórico de gravidez afetada por distúrbio do tubo neural (por exemplo, espinha bífida) devem consumir 4 mg/d de ácido fólico suplementar (um aumento de 10 vezes), começando pelo menos 1 mês antes da concepção (LOWENSOHN; STADLER; NAZE, 2016).

3.5.2. Período de uso

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam a utilização diária da suplementação, por pelo menos 30 dias antes da concepção até o fim primeiro trimestre de gestação para prevenir os defeitos do tubo

neural além da utilização durante toda a gestação para prevenção da anemia megaloblástica (LINHARES; CESAR; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE, BRASIL, 2017).

Já o protocolo de atenção ao pré-natal de baixo risco do SUS, recomenda a administração preventiva do ácido fólico de 5mg/dia durante 60 a 90 dias antes da concepção, principalmente para aquelas com antecedentes de gestações com anormalidades congênitas do tubo neural (BRAZIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2012).

3.6. Malefícios e possíveis malefícios

Não há benefício conhecido em exceder os valores de recomendações das DRIS para folato e ainda assim isso está ocorrendo. É claro que algumas mulheres estão tomando mais de 1000 mcg por dia de folato durante a gravidez. Existem pesquisas em animais e in vitro que documentam os efeitos negativos do ácido fólico em excesso na programação genética e no desenvolvimento neuronal. Pelo menos três estudos sugeriram que altos níveis de suplementação, quando tomados durante a gravidez, podem estar associados a resultados negativos no desenvolvimento neurológico na prole (WIENS; DESOTO, 2017).

Mulheres grávidas que tomaram suplementos contendo ácido fólico na dose recomendada ou acima dela, combinados com uma dieta rica em folato, tiveram um risco ligeiramente aumentado de asma na prole. Observou-se que o aumento do risco de asma ocorreu apenas no quintil mais alto de ingestão na qual as mulheres também tinham uma dieta geralmente rica em folato (PARR et al., 2017).

3.7. Fortificação alimentar

A fortificação de alimentos é definida como a adição de um ou mais nutrientes essenciais a um alimento, sendo eles naturalmente contidos no alimento ou não, com a finalidade de prevenir ou corrigir uma deficiência de um ou mais nutrientes na população ou grupos populacionais específicos (LIYANAGE; HETTIARACHCHI, 2011).

Nem todos os países exigem que o suprimento de alimentos seja fortificado com ácido fólico para prevenção de deficiência do tubo neural (DTN), apesar da evidência inequívoca de seus efeitos benéficos na redução das taxas de DTN e

potencialmente outras anomalias de desenvolvimento. Por outro lado, a suplementação de ácido fólico visa especificamente mulheres no período reprodutivo, a suplementação é recomendada globalmente em níveis de ingestão de pelo menos 400 µg/dia a até 5 mg/dia para mulheres com alto risco (FIELD; STOVER, 2018).

A fortificação de alimentos pode contribuir substancialmente para a ingestão de folato nas mulheres e já fornecer uma quantidade adequada de ácido fólico para a prevenção de deficiência do tubo neural (DTN). Em uma análise recente de mulheres em idade reprodutiva (12-49 anos), foi constatado que mais de três quartos já tinham concentrações ideais de folato nas hemácias para a prevenção de DTN (DOLIN; DEIERLEIN; EVANS, 2018).

3.7.1. Programas de fortificação

Em 2002, a Agência de Vigilância Sanitária do Brasil tornou obrigatória a fortificação da farinha de trigo e milho com ferro e ácido fólico no país a partir de junho de 2004 - permitindo aos produtores de farinha mais de um ano se adaptarem à nova legislação. Toda a farinha de trigo e milho vendida no Brasil desde Junho de 2004 deve conter 0,15 mg de ácido fólico por 100 g (SANTOS et al., 2016).

Em 1996, a Food and Drug Administration nos Estados Unidos ordenou a fortificação com ácido fólico de produtos de cereais já enriquecidos (140µg / 100g) além de permitir a fortificação com ácido fólico em muitos outros alimentos (TRIVEDI et al., 2018).

Em 1998, o governo canadense determinou que toda a farinha de trigo branco e macarrão enriquecido contivessem 0,15mg de ácido fólico para cada 100g de farinha e uma quantidade máxima de 0,27mg de ácido fólico por 100g de macarrão, com o objetivo de aumentar a ingestão de folato por mulheres em idade reprodutiva em 0,1mg/dia. A fortificação obrigatória resultou em uma redução de 46% na prevalência de deficiência do tubo neural (LAMERS et al., 2018).

Em 2002, a Lei Nacional nº 25630 foi promulgada na Argentina, que determinou a adição obrigatória de ácido fólico à farinha de trigo. A concentração de ácido fólico indicada foi de 2,2mg por kg de farinha, semelhante à usada em outros países. A implementação da fortificação com ácido fólico começou no final de 2003. Diferentes estudos têm mostrado uma queda significativa na prevalência e mortalidade de deficiência do tubo neural pós fortificação (BIDONDO et al., 2015).

No Chile, a fortificação obrigatória da farinha de trigo com 2,2mg de ácido fólico / kg foi implementada pela primeira vez em 2000. Essa política foi projetada para aumentar a ingestão média de ácido fólico em 400µg/dia em mulheres em idade reprodutiva. A política demonstrou ser eficaz na redução da incidência de DTN em 43% desde a pré-fortificação (1999-2000) até a pós-fortificação (2001-2002) (BUSSO et al., 2021).

O protocolo de atenção ao pré-natal do SUS, também indica a importância de conscientizar a gestante sobre a fortificação dos alimentos, afim de estimular o consumo dos alimentos enriquecidos com ácido fólico, além de promover uma alimentação natural e saudável (BRAZIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2012).

4. METODOLOGIA

4.1. Delineamento da pesquisa

O estudo foi elaborado através de uma revisão bibliográfica de caráter analítico por meio de análise de artigos científicos a respeito de ácido fólico na gestação, onde se estudou principalmente a suplementação, fortificação, benefícios, dosagens, e possíveis riscos.

4.2. Local da pesquisa

Para a obtenção dos dados foram realizadas pesquisas em sites como Google Acadêmico, Scielo e Pubmed.

4.3. Amostra Geral

A formação do trabalho foi focada em artigos que falam sobre ação do ácido fólico no organismo, ácido fólico na gestação, suplementação de ácido fólico na gestação e riscos sobre o consumo excessivo de ácido fólico na gestação para a criança pré e pós nascimento.

4.4. Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, e que respondessem aos objetivos estabelecidos pela pesquisa.

4.5. Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos que não estavam disponíveis na íntegra, e que relatassem o uso de medicações pelas gestantes.

4.6. Coleta de dados

Primeiramente, foi utilizado das ferramentas Decs e MeSH para definir os melhores descritores (pregnancy, supplementation, folic acid, folate, fortification, neural tube defect, gestação, suplementação, ácido fólico, fortificação, deficiência do tubo neural), na sequência foi realizada uma busca por artigos científicos que se adequassem aos descritores e ao assunto. Foi então utilizado dos descritores em sites de busca como por exemplo: Scielo, Pubmed e Google Scholar, o primeiro ponto de

corde para selecionar os artigos identificados na busca foi a leitura do título, caso aprovado, seguia-se para a leitura de seu resumo, caso o artigo continuasse a se adequar aos critérios de inclusão, então era realizada uma leitura completa do artigo e por último, o mesmo era separado para ser utilizado no desenvolvimento do trabalho.

4.7. Análise de dados

A tabulação dos dados foi realizada através do programa Microsoft Word 365.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização do ácido fólico na gestação, tem como principal objetivo, proteger o feto de deficiências na formação do tubo neural, já que a maior parte delas podem ser fatais ao neonato ou deixar sequelas graves. Pensando nisso, o governo de vários países do mundo tem desenvolvido uma série de programas no intuito de diminuir a incidência desses problemas.

Os 2 principais programas utilizados mundialmente são, fortificação alimentar com ácido fólico e suplementação gratuita de ácido fólico, enquanto a fortificação alimentar consegue atingir praticamente todo o país, devido aos alimentos fortificados serem alimentos de uso do cotidiano da população, a suplementação pode não ter todo esse alcance, já que ela depende da gestante ter prescrição e realizar a coleta do suplemento em um posto de atendimento, algumas podem não ter acesso ou simplesmente não ter interesse em utiliza-los.

É possível observar na tabela 1, que os programas de fortificação alimentar obtiveram um resultado significativo na redução dos casos de DTN, com uma média de redução de 37,1% nos países citados; vale ressaltar que esse não é exclusivamente um problema de países de terceiro mundo, já que tanto Canadá quanto os EUA obtiveram um grande beneficiamento dessa fortificação também.

Apesar dos claros benefícios da fortificação de ácido fólico na saúde dos fetos, segundo Wald; Morris; Blakemore (2018), apenas 81 países adotaram o programa, ou seja, mais da metade dos países no mundo decidiram a não utilização do programa, seja por objeção pública ou por indicação de algum dano.

Tabela 1 – Diminuição de casos de DTN pós fortificação.

Ano	Autor	País	Efeitos da fortificação
2013	IMBARD; BENOIST; BLOM	Costa Rica	Redução de 35% nos casos de DTN
2013	CZEIZEL et al	EUA	Redução de 26% nos casos de DTN
2015	BIDONDO et al	Argentina	Redução de 43% nos casos de DTN

2015	SANTOS et al	Brasil	Redução de 30% nos casos de DTN
2018	LAMERS et al	Canada	Redução de 46% nos casos de DTN
2020	BUSSO et al	Chile	Redução de 43% nos casos de DTN

Fonte: MOURA (2021)

Seguindo a ordem cronológica de implementação de programas. Após a fortificação, alguns países decidiram utilizar da suplementação do ácido fólico como forma de prevenção contra as DTN.

Que o ácido fólico está diretamente ligado a prevenção das DTN, isso é inegável, no entanto, ainda há muita discussão sobre o uso da suplementação devido a possíveis males que o excesso do nutriente possa causar.

As DRIS possuem recomendação de dosagem de ácido fólico em 0,4mg para mulheres em idade fértil, 0,6mg para gestantes e 0,5mg para lactentes com um limite máximo de 1mg para mulheres a partir de 18 anos. Ao observar a tabela 2, é possível constatar que a maioria dos autores na tabela defendem uma utilização próxima da DRIS.

Em relação ao período de utilização, alguns autores não definem exatamente por quanto tempo se deve suplementar após a concepção, mas é unanime a decisão da suplementação pré concepcional de pelo menos 1 mês.

Essa decisão possui um embasamento muito forte, já que segundo Au; Findley; Northrup (2017), o fechamento do tubo neural ocorre entre a terceira e quarta semana de gestação, logo, é necessário que a gestante já possua os níveis adequados de ácido fólico estocados nesse período inicial da gestação.

Mas como cita Busso et al. (2021), a suplementação com ácido fólico muitas vezes acaba sendo inefetiva no combate a DTN, principalmente por falta de conscientização das pacientes e dos próprios postos de saúde sobre a importância da utilização do ácido fólico na gestação, e o segundo grande problema é que na América Latina, 69% das gestações não são intencionais, por conta disso acabam sendo descobertas em período posterior a janela da formação do tubo neural.

Uma possível solução para esse problema, seria utilizar do ensino sobre reprodução humana existente nas escolas, acrescentando tópicos específicos sobre a suplementação do ácido fólico no conteúdo e apresentando seus benefícios e possíveis malefícios caso a ingestão não seja adequada, dessa maneira seria possível conscientizar os adolescentes e quem sabe, diminuir a incidência das DTN.

Tabela 2 – Dosagem e período de uso da suplementação de ácido fólico.

Ano	Autor	Dosagem	Período de uso
2014	SEIDAHMED et al	0,5mg/dia ou 5mg/dia para histórico de DTN	Período periconcepcional
2015	CHITAYAT et al	0,4mg-1mg/dia para pacientes saudáveis e 4-5mg / dia para pacientes de risco	Consumir diariamente por 3-6 meses antes da concepção e não utilizar as altas doses a partir do 1 trimestre.
2016	LOWENSOHN; STADLER; NAZE	0,4mg/dia para idade fértil, 0,6mg/dia durante a gravidez, 0,5mg/dia durante a lactação, 4mg/dia para histórico de DTN	Iniciar a suplementação ao menos 1 mês antes da concepção
2017	FISHER; STRONATI; LANARI	0,4mg / dia	4 semanas antes da concepção e durante o primeiro trimestre
2017	CASTAÑO et al	1mg/dia ou 4-5mg/dia caso haja histórico de DTN	Período pré-concepcional
2018	DOLIN; DEIERLEIN; EVANS	0,4mg-0,8mg / dia	Período periconcepcional

Fonte: MOURA (2021)

Segundo Gomes; Lopes; Pinto (2016), apesar do Brasil ter um programa de fortificação implementado, ele também possui um programa de suplementação que recomenda uma dosagem de 5mg/dia de ácido fólico para todas as mulheres e não apenas as com histórico de DTN, ou seja, um valor 4 vezes maior do que o limite máximo instaurado pela DRIS.

Segundo Brazil (2012), o protocolo de atenção ao pré-natal de baixo risco, diz que a mulher deve iniciar a suplementação de ácido fólico de 60 a 90 dias antes da concepção com dosagens de 5mg/dia, porém não foi encontrado em lugar algum por quanto tempo deve ser mantida a suplementação no período pós concepção, deixando a entender que a suplementação deve ser mantida por toda a gestação.

Além disso, Lamers et al. (2018), diz que a forma do ácido fólico encontrado nos suplementos possui uma biodisponibilidade maior do que o encontrado nos alimentos, resultando em uma porcentagem maior da vitamina sendo absorvida pelo organismo em doses similares.

Sabe-se que a deficiência do ácido fólico pode trazer prejuízos graves para a saúde do feto, porém, existem vários autores que recentemente vem investigando os possíveis danos que o excesso do mesmo pode trazer aos fetos e futuramente as crianças/adultos.

Observa-se na tabela 3 que ainda existe muita inconsistência sobre os possíveis malefícios da suplementação na prole. Dos artigos apresentados, 28,5% defendem os efeitos negativos causados pela suplementação, contra 14,2% que defendem benefícios além dos já constados em relação as DTN, porém, mais da metade, 57,1% não conseguiram encontrar uma real ligação do AF com tais malefícios ou benefícios.

Os números relacionados aos malefícios acabam sendo pequenos, e de difícil decisão se eles ocorreram de fato por conta da suplementação ou devido a causalidade. Mas todos os estudos defendem os benefícios relacionado a proteção contra as DTN.

Com isso em mente, a suplementação pode ser considerada um bom veículo de prevenção as DTN, já que seus benefícios são muito maiores que os possíveis malefícios, no entanto, os programas de suplementação ainda possuem algumas falhas na sua forma de atuar.

Tabela 3 – Análise dos efeitos da suplementação do ácido fólico no feto, não associados as DTN.

Ano	Autor	Objetivo	Conclusão
2011	SHARLAND; MONTGOMERY; GRANELL	o revisar as evidências que exploram a associação entre a exposição materna ao folato na gravidez e asma ou respiração ofegante na infância.	Acreditamos que uma associação entre asma infantil e suplementação de ácido fólico no final da gravidez em doses padrão é possível. No entanto, dada a evidência no momento extraída de estudos de coorte, ela tem limitações.
2012	MARTINUSSEN et al	Avaliar se a ingestão de ácido fólico durante o primeiro trimestre da gravidez está relacionada à asma na prole aos 6 anos de idade.	Nossos resultados não apóiam qualquer associação de suplementação de ácido fólico na gravidez e risco de asma em filhos de 6 anos de idade
2013	SÚREN et al	Examinar a associação entre o uso materno de suplementos de ácido fólico pré-natal e o risco subsequente de transtorno autista em crianças.	Suplementação de ácido fólico pré-natal no período da concepção foram associados a um menor risco de transtorno autista.
2013	Schmidt	Avaliar a relação entre a suplementação de ácido fólico materna e o risco reduzido de desenvolvimento de síndrome do espectro autista	Ainda não foi determinado se a associação com o autismo é causal e quais mecanismos estão envolvidos. No entanto, a consistência geral entre os estudos e a proteção conhecida contra DTNs e, potencialmente, outros fatores protetores durante a gravidez e seu desenvolvimento, argumentam fortemente para que as mulheres em idade fértil sigam as recomendações atuais de suplementação de ácido fólico antes e durante o início da gravidez.

2013	BERRY	Verificar a associação do uso de suplementação prenatal de ácido fólico com o desenvolvimento subsequente do espectro autista.	O uso de suplementos de ácido fólico de forma pré-natal na época da concepção foi associado a um menor risco de transtorno autista nesta coorte. Embora esses achados não possam estabelecer causalidade, eles apóiam a suplementação pré-natal de ácido fólico.
2013	CRIDER et al	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise da associação da ingestão de ácido fólico e folato durante a gravidez e o risco de asma e outros resultados alérgicos em crianças.	Nossos resultados não apóiam uma associação entre a suplementação de ácido fólico periconcepcional e aumento do risco de asma em crianças. No entanto, devido ao número limitado e tipos de estudos na literatura, pesquisas adicionais são necessárias.
2014	NEGGERS	Revisar a relação entre a suplementação de ácido fólico e o risco do transtorno do espectro autista	Ainda é uma questão em aberto se a suplementação de ácido fólico perinatal pode prevenir o autismo. Os resultados de vários estudos recentes são encorajadores, mas é muito cedo para dizer que o uso periconcepcional universal de fólico pode reduzir a incidência de TEA
2015	VEERANKI et al	Avaliar a relação da suplementação materna de ácido fólico e desenvolvimento de asma na primeira infância.	A prescrição com ácido fólico durante a gravidez foi associado à asma infantil. Nossos resultados contribuem para a compreensão do papel dos suplementos nutricionais pré-natal na saúde respiratória infantil

2017	SILVA; KEATING; PINTO	Reunir as evidências atuais sobre a suplementação da dieta materna com AF e problematizar a literatura disponível em termos de dosagens, janelas temporais críticas e seus benefícios e riscos potenciais.	Em conclusão, há um interesse crescente em questões de suplementação de AF. O efeito protetor da suplementação de AF sobre DTNs foi confirmado, sendo o período periconcepcional uma janela crítica, e é frequentemente sugerido que os resultados de alergia / respiratório surgem da suplementação (excessiva) de AF, particularmente mais tarde na gravidez. Mais pesquisas sobre doses críticas e tempo de exposição devem ser realizadas.
2018	TRIVEDI et al	Avaliar a relação entre o ácido fólico na gestação e o desenvolvimento de asma na infância.	Nossos resultados sugerem que nos Estados Unidos, onde há fortificação generalizada de alimentos com ácido fólico, a ingestão materna de ácido fólico durante a gravidez não está associada ao desenvolvimento de asma na prole.
2020	TOMAS et al	Avaliar alterações comportamentais em ratos devido a suplementação moderada de ácido fólico.	Nossas descobertas apóiam o impacto negativo da alta ingestão de AF no desenvolvimento do cérebro e podem levar a melhores diretrizes sobre os níveis ideais de folato durante a gravidez.

2020	LIU et al	Examinar se a suplementação periconcepcional com ácido fólico em baixas doses estava associada a um risco aumentado de sintomas de alergia ou asma em filhos de 4-6 anos de idade	A suplementação com ácido fólico em baixas doses apenas durante o período periconcepcional não aumentou o risco de sintomas de alergia ou asma em crianças de 4-6 anos de idade em uma população sem fortificação básica com ácido fólico.
2020	KINTAKA et al	Determinar se a suplementação excessiva com AF durante a gravidez afeta a tolerância à glicose da prole de camundongos.	A suplementação materna excessiva de AF em camundongos leva a uma menor síntese de insulina e a um comprometimento do metabolismo da gordura hepática na prole.

Fonte: MOURA (2021)

Rodrigues; Gubert; Santos (2015) observaram que apenas 5,3% das gestantes ingeriram os níveis adequados de folato proveniente apenas dos alimentos, esse valor sobe para 51,8% quando considerado os alimentos fortificados e 83,9% quando incluído a suplementação. E que os principais motivos por trás das baixas ingestões foram, baixo nível educacional, baixa renda familiar, gravidez na adolescência e poucas refeições ao dia. Além disso, das 492 gestantes que participaram do estudo, 53,9% iniciaram a suplementação depois do primeiro mês de gestação e 60,4% não receberam quaisquer orientações nutricionais durante a gravidez.

Pode-se observar que a suplementação tem potencial para trazer grandes benefícios na saúde dos fetos, mas que implementação de seus programas acaba sendo difíceis devido ao período no qual o suplemento deve ser oferecido. (Greene; Leung; Copp (2017) apresentam que a formação do tubo neural tem início por volta do 18° dia após a fertilização e se encerra por volta dos dias 26-28, e que em caso de DTN os únicos tratamentos são cirurgia no bebê após o nascimento, ou então uma cirurgia in útero, que possui um alto risco para a mãe e o feto. Ou seja, uma vez formada a DTN no feto, a suplementação posterior não irá corrigi-la.

Com base nas implicações apresentadas, percebe-se que novos programas relacionados a importância do ácido fólico devem ser instaurados, principalmente voltados a conscientização da população, e aumentar a representatividade do profissional nutricionista nos cuidados da saúde da mulher.

O caderno do ministério da saúde sobre atenção básica ao pré natal de baixo risco de 2012, indica várias orientações nutricionais de forma generalizada e com frases no sentido de “As orientações descritas a seguir subsidiarão os profissionais de saúde na orientação alimentar das gestantes”, mas o próprio nutricionista é citado apenas 1 vez durante as 320 páginas na seguinte frase “É essencial que o nutricionista ou outro profissional de saúde acompanhe a evolução do peso da gestante, durante o pré-natal”.

Infelizmente ainda existem muitos tabus relacionados a função do nutricionista, onde muitos acreditam que o profissional atua apenas visando questões estéticas no que tange o processo de emagrecimento, subestimando sua atuação nas outras áreas e a sua importância para a saúde dos pacientes nos diferentes ciclos da vida e estado fisiopatológicos onde a nutrição pode ser crucial para promoção, manutenção e recuperação da saúde.

Seria importante a inclusão do profissional nutricionista em todas as UBS's, já que este é o profissional habilitado para realizar e supervisionar ações de promoção à uma alimentação adequada e saudável visando principalmente à importância do ácido fólico na gestação, e enfatizando que os suplementos devem ser tomados em período anterior a concepção, com essas medidas, é possível que os níveis de prevalência das DTN se tornem menor.

6. CONCLUSÃO

O ácido fólico é sem dúvida um grande aliado na prevenção de deficiências do tubo neural nos fetos, visto que todos os estudos pesquisados defendem a redução na incidência de casos após a implementação da vitamina.

A fortificação alimentar com ácido fólico é uma ótima maneira de garantir a ingestão adequada do nutriente pelas mulheres em idade fértil e gestantes, principalmente em países onde a baixa renda é predominante, tanto que quase metade dos países do mundo decidiram aderir a fortificação, principalmente devido a ela ser utilizada em alimentos que são amplamente consumidos pela população, como por exemplo, a farinha de trigo e a farinha de milho no Brasil. Essa estratégia mostra ótimos resultados na redução da incidência dos casos provenientes da deficiência do ácido fólico.

Já o consenso da dosagem da suplementação do ácido fólico ficou entre 0,4mg a 0,8mg para mulheres sem histórico de DTN, e a dosagem de 4mg a 5mg para as com histórico. Em relação ao período de utilização, houve unanimidade/consenso de que a suplementação deve ocorrer diariamente ao menos 30 dias antes da concepção e ser mantida durante o primeiro trimestre da gestação.

Em alguns casos, como no Brasil, as doses da suplementação acabam sendo muito altas e excedendo até 4x o limite máximo definido pelas DRIS, porém, são poucos os estudos que defendem os malefícios do excesso da vitamina durante a gestação, a maioria dos artigos não conseguiram chegar a uma conclusão em relação aos excessos, mas defendem que as dosagens devem se manter dentro do limite máximo definido pelas DRIS para evitar futuras complicações.

Os programas de suplementação infelizmente ainda possuem muitos problemas, principalmente voltados ao período do seu início, pois boa parte das gestantes começam a suplementação depois do primeiro mês de gestação, período no qual o desenvolvimento do tubo neural já ocorreu.

Novas estratégias devem ser implementados, para que haja uma melhor conscientização da população sobre a importância do ácido fólico na saúde do feto. Uma boa opção seria abordar a importância da suplementação de ácido fólico nas escolas, dentro das disciplinas relacionadas a reprodução humana do ensino médio.

Seria importante também a inclusão do profissional nutricionista em todas as UBS's, já que este é o profissional habilitado para realizar e supervisionar ações de promoção à uma alimentação adequada e saudável visando principalmente à importância do ácido fólico na gestação, e enfatizando que os suplementos devem ser tomados em período anterior a concepção, com essas medidas, é possível que os níveis de incidência das DTN se tornem muito menores.

7. REFÊRENCIAS

AU, K. S.; FINDLEY, T. O.; NORTHRUP, H. Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects- Leaving no stone unturned. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 11, p. 3042–3057, nov. 2017.

BARBOSA, G. S. DA S.; AGUIAR, L. P.; HOLANDA, R. L. Classificação nutricional das gestantes segundo o sistema de informação de vigilância alimentar e nutricional (sisvan) de brejo Santo-CE. **Revista Interdisciplinar**, v. 10, n. 2, p. 40–46, 17 nov. 2017.

BERRY, R. J. Maternal prenatal folic acid supplementation is associated with a reduction in development of autistic disorder. p. 2, [s.d.].

BIDONDO, M. P. et al. Prevalencia de defectos del tubo neural y estimación de casos evitados posfortificación en Argentina. **Arch. argent. pediatr**, p. 498–501, 2015.

BRAZIL; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. [s.l: s.n.].

BUSSO, D. et al. Folate status in women of childbearing age in the Urban Metropolitan Region of Chile: results from the National Health Survey 2016–2017. **Public Health Nutrition**, v. 24, n. 3, p. 385–392, fev. 2021.

CASTAÑO, E. et al. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? **Revista chilena de pediatría**, v. 88, n. 2, p. 199–206, abr. 2017.

CHENG, G. et al. The Associations between the Duration of Folic Acid Supplementation, Gestational Diabetes Mellitus, and Adverse Birth Outcomes based on a Birth Cohort. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 22, p. 4511, 15 nov. 2019.

CHITAYAT, D. et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 2, p. 170–175, fev. 2016.

CHU, D. et al. Excess Folic Acid Supplementation Before and During Pregnancy and Lactation Activates Fos Gene Expression and Alters Behaviors in Male Mouse Offspring. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 313, 5 abr. 2019.

COPP, A. J.; GREENE, N. D. E. Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes: Neural tube defects-disorders of neurulation and related embryonic processes. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology**, v. 2, n. 2, p. 213–227, mar. 2013.

COSÍN-TOMÁS, M. et al. Moderate Folic Acid Supplementation in Pregnant Mice Results in Behavioral Alterations in Offspring with Sex-Specific Changes in Methyl Metabolism. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1716, 8 jun. 2020.

CRIDER, K. S. et al. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: a systematic review and meta-analysis. p. 20, 2017.

CZEIZEL, A. et al. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation: The Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. **Nutrients**, v. 5, n. 11, p. 4760–4775, 21 nov. 2013.

DOLIN, C. D.; DEIERLEIN, A. L.; EVANS, M. I. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 44, n. 3, p. 161–165, 2018.

FIELD, M. S.; STOVER, P. J. Safety of folic acid: Safety of folic acid. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1414, n. 1, p. 59–71, fev. 2018.

FISCHER, M.; STRONATI, M.; LANARI, M. Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 43, p. 74, 17 ago. 2017.

GAO, Y. et al. New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children – A Systematic Review. **PLOS ONE**, v. 11, n. 11, p. e0165626, 22 nov. 2016.

GOMES, S.; LOPES, C.; PINTO, E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. **Public Health Nutrition**, v. 19, n. 1, p. 176–189, jan. 2016.

GREENE, N. D. E.; LEUNG, K.-Y.; COPP, A. J. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects: Inositol and Neural Tube Defects. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 2, p. 68–80, 30 jan. 2017.

IMBARD, A.; BENOIST, J.-F.; BLOM, H. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 9, p. 4352–4389, 17 set. 2013.

JAKUBOWSKI, H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 1, p. 555–604, 1 jan. 2019.

KHAN, K. M.; JIALAL, I. Folic Acid Deficiency. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

KINTAKA, Y. et al. Excessive folic acid supplementation in pregnant mice impairs insulin secretion and induces the expression of genes associated with fatty liver in their offspring. **Heliyon**, v. 6, n. 4, p. e03597, abr. 2020.

LAMERS, Y. et al. Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 108, n. 6, p. 1357–1368, 1 dez. 2018.

LAPORTE-PINFILDI, A. S. DE C. et al. Atenção nutricional no pré-natal e no puerpério: percepção dos gestores da Atenção Básica à Saúde. **Revista de Nutrição**, v. 29, n. 1, p. 109–123, fev. 2016.

LINHARES, A. O.; CESAR, J. A.; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE, BRASIL. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 2, p. 535–542, fev. 2017.

- LIU, J. et al. Periconceptional folic acid supplementation and risk of parent-reported asthma in children at 4–6 years of age. **ERJ Open Research**, v. 6, n. 1, p. 00250–02019, jan. 2020.
- LIYANAGE, C.; HETTIARACHCHI, M. Food fortification. **Ceylon Medical Journal**, v. 56, n. 3, p. 124–127, 1 out. 2011.
- LOWENSOHN, R. I.; STADLER, D. D.; NAZE, C. Current Concepts of Maternal Nutrition. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 71, n. 7, p. 413–426, jul. 2016.
- MACEDO, M. G. DE; FERREIRA, J. C. DE S. Os riscos para a saúde associados ao consumo de suplemento alimentar sem orientação nutricional. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e45610313593, 22 mar. 2021.
- MARTINUSSEN, M. P. et al. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 206, n. 1, p. 72.e1-72.e7, jan. 2012.
- MCSTAY, C. et al. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing? **Nutrients**, v. 9, n. 2, p. 123, 9 fev. 2017.
- NEGGERS, Y. The Relationship between Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders. **Healthcare**, v. 2, n. 4, p. 429–444, 23 out. 2014.
- PARR, C. L. et al. Maternal Folate Intake during Pregnancy and Childhood Asthma in a Population-based Cohort. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 2, p. 221–228, 15 jan. 2017.
- RODRIGUES, H. G.; GUBERT, M. B.; SANTOS, L. M. P. Folic acid intake by pregnant women from Vale do Jequitinhonha, Brazil, and the contribution of fortified foods. **Archivos Latinoamericanos De Nutricion**, v. 65, n. 1, p. 27–35, mar. 2015.
- RONIS, M. J. J.; PEDERSEN, K. B.; WATT, J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 58, n. 1, p. 583–601, 6 jan. 2018.
- SANTOS, L. M. P. et al. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 1, p. 22–29, 1 jan. 2016.
- SCHMIDT, R. J. Maternal folic acid supplements associated with reduced autism risk in the child. **Evidence Based Medicine**, v. 18, n. 6, p. e53–e53, dez. 2013.
- SEIDAHMED, M. Z. et al. Epidemiology of neural tube defects. **Saudi Medical Journal**, v. 35, n. Suppl 1, p. S29–S35, 2014.
- SHARLAND, E.; MONTGOMERY, B.; GRANELL, R. Folic acid in pregnancy - is there a link with childhood asthma or wheeze? **Australian Family Physician**, v. 40, n. 6, p. 421–424, jun. 2011.
- SILVA, C.; KEATING, E.; PINTO, E. The impact of folic acid supplementation on gestational and long term health: Critical temporal windows, benefits and risks. **Porto Biomedical Journal**, v. 2, n. 6, p. 315–332, nov. 2017.

STANHEWICZ, A. E.; KENNEY, W. L. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 1, p. 61–70, jan. 2017.

SURÉN, P. et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. **JAMA**, v. 309, n. 6, p. 570, 13 fev. 2013.

TANAKA, K.; KUWABARA, A.; TSUGAWA, N. Vitamin D in the Dietary Reference Intakes for Japanese (DRIs) 2020. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, v. 66, n. 6, p. 497–501, 2020.

TRIVEDI, M. K. et al. Folic Acid in Pregnancy and Childhood Asthma: A US Cohort. **Clinical Pediatrics**, v. 57, n. 4, p. 421–427, abr. 2018a.

TSERGA, A.; BINDER, A. M.; MICHELS, K. B. Impact of folic acid intake during pregnancy on genomic imprinting of *IGF2/H19* and 1-carbon metabolism. **The FASEB Journal**, v. 31, n. 12, p. 5149–5158, dez. 2017.

VEERANKI, S. P. et al. Maternal Folic Acid Supplementation During Pregnancy and Early Childhood Asthma: **Epidemiology**, v. 26, n. 6, p. 934–941, nov. 2015.

WALD, N. J.; MORRIS, J. K.; BLAKEMORE, C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. **Public Health Reviews**, v. 39, n. 1, p. 2, dez. 2018.

WIENS, D.; DESOTO, M. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism?—A Review. **Brain Sciences**, v. 7, n. 12, p. 149, 10 nov. 2017.