

## USO DE ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO

### USE OF FOLIC ACID IN PREGNANCY

Allan Vinicius Moura\*

#### RESUMO

O ácido-fólico é utilizado durante a gestação como forma de prevenção contra as más formações do tubo neural, sendo as principais: 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 os casos de deformações. O trabalho tem por objetivo avaliar 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 uma menor incidência de casos de deformações do tubo neural, a fortificação alimentar obrigatória, apresentou uma redução média de 37,1% na incidência de casos, no entanto, a eficiência da suplementação torna-se difícil de quantificar, já que nem todas as gestantes suplementam, e 53,9% iniciam a suplementação após o período de formação do tubo neural. Houveram baixa incidências relacionadas a toxicidade. 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, já a suplementação embora eficaz, necessita ser revisada. Quanto a toxicidade, os benefícios superam seus possíveis malefícios. Novos programas com o intuito de conscientização do nutriente devem ser instaurados, podendo inclusive ser apresentado nas escolas durante conteúdos relacionados a reprodução humana.

35

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

#### ABSTRACT

Folic acid is used during pregnancy as a form of prevention against neural tube malformations, 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 cases of deformity. The study aims to assess 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 with a lower incidence of cases of neural tube deformities, mandatory food fortification showed an average reduction of 37.1% in the incidence of cases, however, the efficiency of supplementation becomes difficult to quantify, since not all pregnant women supplement, and 53.9% start supplementation after the period of neural tube formation. There were low incidences related to toxicity. 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, while supplementation, although effective, needs to be revised. As for toxicity, the benefits

---

\* Graduando do Curso de Bacharel em Nutrição da Faculdade de Apucarana – FAP. Endereço eletrônico: allan\_vinicius\_moura@hotmail.com

outweigh its possible harms. New programs with the aim of raising awareness of the nutrient must be introduced, and may even be presented in schools during content related to human reproduction.

**Keywords:** Folate. Fetus. Fortification.

## 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).

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 com a fortificação de ácido fólico (WIENS; DESOTO, 2017).

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).

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 quão crucial é uma alimentação equilibrada na saúde da gestante e principalmente do bebê (FISCHER; STRONATI; LANARI, 2017).

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 METODOLOGIA**

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

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

A formação do trabalho foi focada em artigos, teses, dissertações, periódicos e revistas científicas 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.

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

37

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

Primeiramente, foi utilizado das ferramentas Decs e MeSH para definir os melhores descritores que auxiliaram na escolha das palavras chave relacionadas ao tema do trabalho, na sequência foi realizada uma busca por artigos científicos que se adequassem ao assunto. O primeiro ponto de corte para os artigos identificados na busca foi a leitura do título e resumo para verificar a adequação com os critérios de inclusão dos artigos. Após a seleção dos artigos, foi realizada uma análise mais exploratória em cada artigo selecionado onde foi desenvolvida a redação.

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

## **3 DESENVOLVIMENTO**

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, e vale ressaltar que esse não é exclusivamente um problema de países de terceiro mundo, já que tanto Canadá quanto USA obtiveram um grande beneficiamento dessa fortificação também.

Apesar dos claros benefícios da fortificação de ácido fólico na saúde dos fetos, segundo Wald, Morris e 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
2015	BIDONDO et al.	Argentina	Redução de 43% nos casos de DTN
2021	BUSSO et al.	Chile	Redução de 43% nos casos de DTN
2013	IMBARD; BENOIST; BLOM	Costa Rica	Redução de 35% nos casos de DTN
2018	LAMERS et al.	Canada	Redução de 46% nos casos de DTN
2013	CZEIZEL et al.	USA	Redução de 26% nos casos de DTN
2016	SANTOS et al.	Brasil	Redução de 30% 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 unânime a decisão da suplementação pré concepcional de pelo menos 1 mês.

E essa decisão possui um embasamento muito forte, já que segundo Au, Findley e 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, e 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
2017	FISCHER; STRONATI; LANARI	0,4mg / dia	4 semanas antes da concepção e durante o primeiro trimestre
2018	DOLIN; DEIERLEIN; EVANS	0,4mg-0,8mg / dia	Período periconcepcional
2017	CASTAÑO et al.	1mg/dia ou 4-5mg/dia caso haja histórico de DTN	Período pré-concepcional
2016	CHITAYAT et al.	0,4mg-1mg/dia para pacientes saudáveis e 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
2014	SEIDAHMED et al.	0,5mg/dia ou 5mg/dia para histórico de DTN	Período periconcepcional

Fonte: Moura (2021)

Segundo Gomes, Lopes e 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 Brasil (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 é citado 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 constatados 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.

41

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

Ano	Autor	Objetivo	Conclusão
2017	WIENS; DESOTO	Revisar a história e efeitos da suplementação com ácido fólico.	Com base nas evidências avaliadas, concluímos que é necessária cautela em relação ao excesso de suplementação.
2013	SURÉN 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.

- 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 ácido fólico pode reduzir a incidência de TEA
- 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, existe uma consistência geral entre os estudos e a proteção conhecida contra DTNs e, potencialmente outros fatores protetores durante a gravidez e seu desenvolvimento. Argumenta-se 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 apoiam a suplementação pré-natal de ácido fólico.
- 2020 COSÍN-TOMÁS et al.
- Avaliar alterações comportamentais em ratos devido a suplementação moderada de ácido fólico.
- Nossas descobertas apoiam 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.

- 2018 TRIVEDI et al. Avaliar a relação entre o ácido fólico na gestação e asma na infância. Nossos resultados sugerem que nos Estados Unidos, onde há o desenvolvimento de 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 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.
- 2011 SHARLAND; MONTGOMERY; GRANELL o revisar as evidências que exploram a associação entre a exposição materna ao folato na gravidez e asma na infância. Acreditamos que uma associação entre asma infantil e a 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.
- 2017 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 apoiam 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.
- 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 associada à asma infantil. Nossos resultados contribuem para a compreensão do papel dos suplementos nutricionais pré-natal na saúde respiratória infantil

- 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 apoiam qualquer associação de suplementação de ácido fólico na gravidez e risco de asma em 6 filhos de 6 anos de idade.
- 2017 KEATING; SILVA; PINTO Reunir as evidências atuais sobre a suplementação da dieta materna com AF e dosagens, janelas temporais críticas e 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.
- 2020 KINTAKA et al. Determinar se a suplementação materna excessiva de AF em camundongos leva a uma menor afeta a síntese de insulina e a uma tolerância à glicose comprometimento do metabolismo da gordura hepática na prole.

---

Fonte: Moura (2021)

Rodrigues, Gubert e 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 18º 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”.

45

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 incidência das DTN se tornem muito menores.

### **3 CONCLUSÃO**

O ácido fólico é sem dúvida um grande aliado na prevenção de deficiências do tubo neural nos fetos, em 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 grande 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 defeitos, 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.

Novos programas 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.

## REFERÊNCIAS

- 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.
- BERRY, R. J. Maternal prenatal folic acid supplementation is associated with a reduction in development of autistic disorder. **J Pediatr.**, v.163, n. 1, p. 303-304, jul. 2013.
- 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.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- 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.
- 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.
- 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. **Am J Clin Nutr.**, v. 98, n. 5, p. 1272-81, nov. 2013.
- 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, 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, 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, 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, set. 2013.

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, dez. 2018.

48

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.

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.

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.

NEGGERS, Y. The Relationship between Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders. **Healthcare**, v. 2, n. 4, p. 429–444, out. 2014.

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.

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, 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. 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.

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, fev. 2013.

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.

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, nov. 2017.