

Benefícios da suplementação de ácido fólico para a saúde materno-infantil: Uma revisão

Benefits of folic acid supplementation for maternal and child health: A review

Beneficios de la suplementación con ácido fólico para la salud materno-infantil: Una revisión

Recebido: 03/11/2022 | Revisado: 14/11/2022 | Aceitado: 16/11/2022 | Publicado: 23/11/2022

Tamires Silva Oliveira de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2096-8196>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: sousatamires1998@hotmail.com

Thayane Carvalho Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8073-3500>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: thyanecarvalho591@gmail.com

Liejy Agnes dos Santos Raposo Landim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8214-2832>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: liejylandim@gmail.com

Daniela Fortes Neves Ibiapina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2235-5545>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: danielaibiapina@unifsa.com.br

Resumo

A gestação é um período de transformações físicas e funcionais para o organismo materno, bem como de reações anabólicas de desenvolvimento fetal. Durante a gestação há uma rápida divisão celular que dará início na formação de tecidos no embrião, com isso a suplementação do ácido fólico tem grande eficácia nesse processo. Objetivo: Analisar evidências bibliográficas sobre os benefícios da suplementação de ácido fólico para o binômio mãe-bebê. Metodologia: Trata-se de um estudo de revisão integrativa de natureza qualitativa, exploratória de abordagem teórica, com recorte temporal de 2016 a 2022, realizada nas bases Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: “Ácido fólico”; “Deficiência de vitaminas”; “Suplementos nutricionais”; “Gestante”, “Criança” nos idiomas português e inglês. Conclusão: A suplementação de ácido fólico pode garantir muitos benefícios para a saúde materno-infantil: redução de deformações no tubo neural (mielomeningocele), proteção contra fissura labial não síndrome, diminuição no risco de doenças cardíacas e defeitos genéticos, melhora no desenvolvimento cognitivo e motor, maiores níveis de concentração e redução de síndromes como o transtorno do espectro autista nos bebês. Para a saúde materna, menor risco de pré-eclâmpsia, redução da hipertensão gestacional e de parto prematuro. Diante disso, recomenda-se que a suplementação de ácido fólico seja feita de forma personalizada, respeitando a individualidade de cada gestante, para atender as necessidades do período gestacional.

Palavras-chave: Ácido fólico; Deficiência de vitaminas; Suplementos nutricionais; Gestante; Criança.

Abstract

Pregnancy is a period of physical and functional transformations for the maternal organism, as well as anabolic reactions of fetal development. During pregnancy there is a rapid cell division that will start the formation of tissues in the embryo, so folic acid supplementation is very effective in this process. Objective: To analyze bibliographic evidence on the benefits of folic acid supplementation for the mother-baby binomial. Methodology: This is an integrative review study of a qualitative nature, exploratory with a theoretical approach, with a time frame from 2016 to 2022, carried out in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) and Google Scholar databases, using the following descriptors: “Folic acid”, “Vitamin deficiency”, “Nutritional Supplements”, “Pregnant”, “Child”; in Portuguese and English. Conclusion: Folic acid supplementation can guarantee many benefits for maternal and child health: reduction of neural tube deformations (myelomeningocele), protection against non-syndromic cleft lip, decrease in the risk of heart disease and genetic defects, improvement in cognitive and motor, higher levels of concentration and reduction of syndromes such as autism spectrum disorder in babies. For maternal health, lower risk of preeclampsia, reduction of gestational hypertension and preterm birth. Therefore, it is recommended that folic acid supplementation

be done in a personalized way, according to the situation of each pregnant woman, in order to respond to the needs of each one during this period.

Keywords: Folic acid; Vitamin deficiency; Nutritional supplements; Pregnant; Child.

Resumen

El embarazo es un período de transformaciones físicas y funcionales para el organismo materno, así como de reacciones anabólicas del desarrollo fetal. Durante el embarazo se produce una rápida división celular que dará inicio a la formación de tejidos en el embrión, por lo que la suplementación con ácido fólico es muy eficaz en este proceso. Objetivo: Analizar la evidencia bibliográfica sobre los beneficios de la suplementación con ácido fólico para el binomio madre-bebé. Metodología: Se trata de un estudio de revisión integradora de carácter cualitativo, exploratorio con enfoque teórico, con un marco temporal de 2016 a 2022, realizado en Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) y Google Scholar bases de datos, utilizando los siguientes descriptores: “Ácido fólico”, “Deficiencia vitamínica”, “Suplementos nutricionales”, “Embarazada” “Ninõ; en portugués e inglés. Conclusión: La suplementación con ácido fólico puede garantizar muchos beneficios para la salud materno-infantil: reducción de las deformaciones del tubo neural (mielomeningocele), protección contra el labio leporino no sindrómico, disminución del riesgo de enfermedades cardíacas y defectos genéticos, mejora cognitiva y motora, mayores niveles de concentración y reducción de síndromes como el trastorno del espectro autista en bebés. Para la salud materna, menor riesgo de preeclampsia, reducción de hipertensión gestacional y parto prematuro. Por ello, se recomienda que la suplementación con ácido fólico se realice de forma personalizada, según la situación de cada gestante, con el fin de dar respuesta a las necesidades de cada una durante este periodo.

Palabras clave: Ácido fólico; Deficiencia vitamínica; Suplementos nutricionales; Embarazada; Ninõ.

1. Introdução

A gestação é uma fase de transformações físicas e funcionais para o corpo da mulher, bem como de reações anabólicas de desenvolvimento fetal (Pazza & Maciel, 2020). Ocorrem modificações de forma dinâmica e complexas, por aproximadamente 40 semanas, com perfil heterogêneo nos aspectos fisiológicos, metabólicos e nutricionais durante o período (Burt et al., 2006 & Nogueira et al., 2013; Vitolo, 2010).

Durante a gestação há uma rápida divisão celular que dará início na formação de tecidos no embrião, com isso a suplementação do ácido fólico tem grande eficácia nesse processo. O ácido fólico (AF) é uma vitamina do complexo B (vitamina B9) com grande importância na prevenção de doenças. Esta vitamina é imprescindível para o indivíduo em qualquer idade e/ou faixa etária, porém a sua falta maior é em mulheres com idade fértil (Ferreira & Gama, 2010).

Compreendendo a complexidade e transformações que acontecem nessa fase, deve-se duplicar os cuidados para evitar qualquer prejuízo com a gestante e o feto. Dentre esses cuidados, ressalta-se a suplementação com Ácido Fólico (SAF) e Sulfato Ferroso, por seus nutrientes primordiais na formação do tubo neural (TN) do feto e na diminuição do risco de anemia megaloblástica no período gestacional na mãe (Medeiros et al., 2016).

Apesar de o AF ser encontrado em alguns alimentos (vegetais verdes escuros, fígado de boi, semente de linhaça, na gema do ovo, dentre outros), o seu efeito é considerado baixo para gestantes que precisam de uma demanda maior para suprir as necessidades da mãe e do bebê. A partir destes indícios, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS) propõe uma dose de 400µg (0,4mg), diariamente, por pelo menos 30 dias antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação, a fim de impedir que haja defeitos no tubo neural e durante toda a gestação para prevenção da anemia (Brasil, 2013). E para as mulheres com antecedentes de malformações congênicas, é recomendado a dose de 5 mg/dia a fim de minimizar riscos de recorrência de malformações (Brasil, 2012).

É importante que toda mulher tenha informações e conhecimentos sobre a eficiência da suplementação de ácido fólico (SAF) durante a gestação, pois o mesmo pode prevenir riscos comuns durante e depois do período gestacional, além de reduzir doenças no tubo neural, ainda amenizam os riscos de defeitos cardíacos, fendas orais faciais e anomalias do trato urinário, dentre outras disfunções (Caffrey et al., 2018 & Caffrey et al., 2018).

Diante disso, o estudo propôs analisar evidências bibliográficas sobre as repercussões clínicas e nutricionais dos benefícios da suplementação de ácido fólico para o binômio mãe-bebê, com o intuito de preparar mulheres que planejam engravidar, ou que já se encontram gestantes.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e caráter exploratório. Esta pesquisa propõe investigar quais as repercussões clínicas e nutricionais dos benefícios da suplementação do ácido fólico para saúde materno-infantil. A revisão integrativa é um método que proporciona o aprimoramento do conhecimento e a conjuntura de resultados relevantes a respeito da temática (Sousa et al., 2017).

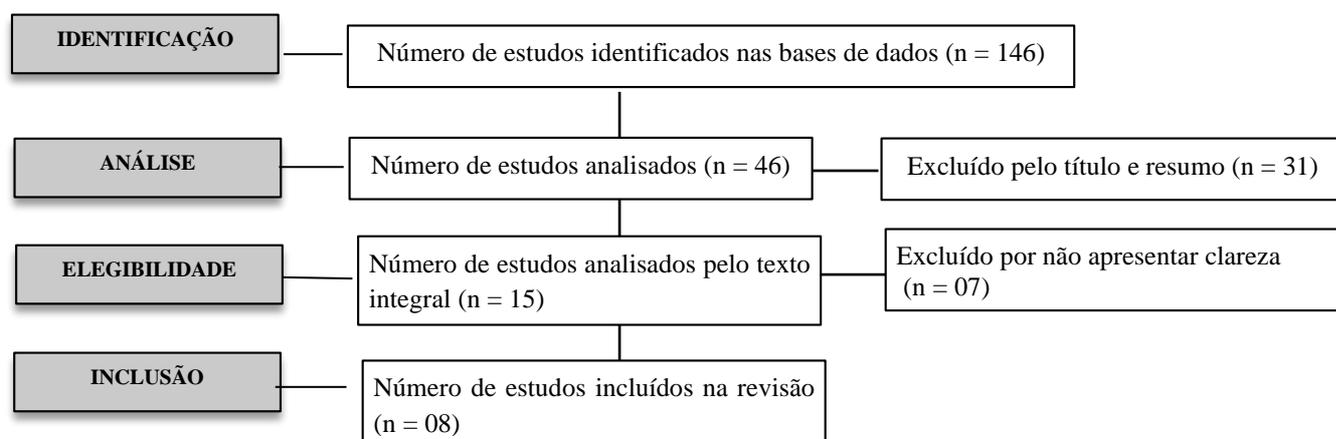
Inicialmente para o desenvolvimento deste estudo, foram realizadas buscas de dados no período de Agosto à Outubro de 2022 utilizando as principais bases de dados em periódicos da área de saúde: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), e Google Acadêmico com uso de artigos publicados entre os anos de 2016 a 2022. O quadro 1 expõe os artigos selecionados nas bases de dados para o desenvolvimento da presente pesquisa.

Para o levantamento dos estudos/artigos foram empregados os seguintes descritores: “Ácido fólico”, “Deficiência de vitaminas”, “Suplementos nutricionais”, “Gestante”, “Criança” nos idiomas português e inglês, cadastrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) utilizando o operador booleano AND para o cruzamento dos descritores.

Como critérios de inclusão foram considerados estudos quantitativos, de coorte, ensaios clínicos randomizados, casos controle e transversais. Os critérios de exclusão foram estudos que não se associavam com a linha de pesquisa e que não estavam disponíveis de forma gratuita.

De início, chegou-se a um total de 146 publicações. Destes, após a aplicação dos critérios de elegibilidade foram selecionados 46 artigos para leitura dos resumos. Após a leitura do título e resumo, foram excluídas 31 publicações por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Posteriormente, 15 publicações foram analisadas na íntegra, das quais, 07 foram excluídas por não apresentarem clareza. Por fim, 08 artigos preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados. A seleção das publicações utilizadas no presente estudo está reproduzida na forma de fluxograma (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos inclusos na revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

3. Resultados e Discussão

No Quadro 1 estão reunidos os principais resultados sobre os efeitos clínicos e nutricionais dos benefícios da suplementação do ácido fólico para a mãe e o bebê.

Quadro 1 - Distribuição das referências bibliográficas publicadas no período de 2016 a 2022 segundo autor, ano, título, objetivo, tipo de estudo e conclusão.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Tipo de Estudo	Conclusão
Kancherla <i>et al.</i> ,2017	Prenatal folic acid use associated with decreased risk of myelomeningocele: A case-control study offers further support for folic acid fortification in Bangladesh.	Examinar a associação entre a ingestão pré-natal de ácido fólico materno e o risco de mielomeningocele (um tipo grave e comum de defeito do tubo neural) na prole.	Estudo de caso-controle	Teve redução de até 60% no risco de mielomeningocele pelo uso materno de ácido fólico no pré-natal. Houve diferença significativa entre mães caso e controle quanto à prevalência de uso de suplemento de ácido fólico durante a gravidez.
Santos <i>et al.</i> ,2016	Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil.	Determinar se a adição obrigatória de ácido fólico à farinha vendida no Brasil estava associada a uma mudança na prevalência de defeitos do tubo neural em nascidos vivos e natimortos.	Estudo Retrospectivo	Nossos resultados mostram que a introdução da fortificação obrigatória da farinha com ácido fólico no Brasil foi acompanhada por uma redução significativa na incidência de defeitos do tubo neural no centro, sudeste e sul do país.
Mao <i>et al.</i> , 2017	Maternal folic acid supplementation and dietary folate in take and congenital heart defects.	Associar o uso da suplementação de ácido fólico antes e/ou durante a gravidez e redução o risco de defeitos cardíacos congênitos.	Estudo de Coorte	A suplementação de ácido fólico antes da gravidez reduz o risco de defeitos cardíacos congênitos à menor ingestão dietética de folato durante a gravidez aumenta o risco de defeitos cardíacos congênitos.
Song <i>et al.</i> , 2022	Association of polymorphisms of FOLR1 gene and FOLR2 gene and maternal folic acid supplementation with risk of ventricular septal defect: a case-control study	Examinar o papel dos polimorfismos maternos do gene <i>FOLR1</i> e do gene <i>FOLR2</i> , bem como suas interações com a suplementação de ácido fólico materno no risco de defeito do septo ventricular.	Estudo de caso-controle	Os polimorfismos genéticos maternos do gene <i>FOLR1</i> e do gene <i>FOLR2</i> , assim como a suplementação de ácido fólico e suas interações, mostraram-se significativamente associados ao risco de defeito do septo ventricular na prole.
Levine <i>et al.</i> ,2018	Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring.	Examinar as associações entre o uso de ácido fólico materno e suplementos multivitamínicos antes e durante a gravidez e o risco de Transtorno do Espectro Autista na prole.	Estudo de coorte caso-controle	A exposição materna ao ácido fólico e suplementos multivitamínicos antes e durante a gravidez está associada a um risco reduzido de Transtorno do Espectro Autista na prole em comparação com a prole de mães sem tal exposição.
Caffrey <i>et al.</i> , 2021	Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial.	Avaliar o efeito da suplementação de ácido fólico ao longo da gravidez no desempenho cognitivo e na função cerebral da criança.	Estudo Controlado Randomizado	A suplementação contínua de ácido fólico na gravidez além do período inicial, atualmente é recomendada para prevenir doenças e pode beneficiar o desenvolvimento neuro cognitivo da criança.

Xu <i>et al.</i> , 2021	Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring.	Examinar a associação de suplementação de ácido fólico materna com o risco de fissura labial não síndrômica com ou sem fenda palatina e fenda palatina.	Estudo de caso-controle	Os resultados afirmam que a suplementação de ácido fólico periconcepcional materna pode reduzir o risco de cada subtipo de fissura labial não síndrômica geral na prole.
Da Silva <i>et al.</i> , 2020	Suplementação individualizada de ferro e ácido fólico para gestantes adultas.	Verificar a adequação da ingestão de ferro e ácido fólico por gestantes de acordo com as recomendações preconizadas para essa fase.	Estudo transversal	A suplementação individualizada é importante para melhor atender as necessidades individuais desse período.

Fonte: Dados da Pesquisa (2022).

Kancherla et al., (2017) demonstram em seu estudo que um programa que ajude na suplementação de ácido fólico durante o pré natal até atuou na prevenção de mielomeningocele, mas não é eficaz para prevenção de outras más formações do tubo neural, e ainda ressalta sobre a importância da fortificação obrigatória de AF em alguns alimentos. O mesmo sugere que em Bangladesh possa exigir a fortificação obrigatória de ácido fólico em alimentos que tenha maior acesso e que sejam mais consumidos, como arroz ou trigo. Deste modo as mulheres poderiam se beneficiar da disponibilidade de ácido fólico presente nos alimentos fortificados no momento certo, antes, durante e no início da gravidez, e assim amenizar anomalias no tubo neural do embrião.

Com o mesmo pensamento de Kancherla et al., (2017), Santos et al., (2016) afirmam que a fortificação obrigatória de ácido fólico em alimentos traz efeitos benéficos e teve uma redução significativa na redução de anomalias no TN. O estudo de (Lamers et al. 2018) expõe que o ácido fólico disponível na suplementação tem maior absorção do que o encontrado em alimentos. Embora vários estudos mostrem a eficiência da suplementação do ácido fólico, é um ponto que deveria ser pautado mundialmente, já que há países onde sua fortificação não é aplicada, o que se torna um grande problema, pois poderia chegar a mulheres de baixa renda e diminuir a incidência de riscos na gestação.

Mao et al. (2017) em um estudo de coorte buscaram analisar o efeito da suplementação de ácido fólico sob a redução do risco de doenças cardíacas congênitas (DCC). Nesse sentido, foi evidenciado que a longa duração da SAF diminuiu expressivamente a probabilidade do surgimento de doenças coronarianas em bebês. Ainda conforme a análise, a SAF também desencadeou um efeito protetor para alguns tipos específicos de DCC, evitando dessa forma, má formação nas grandes artérias e nos septos cardíacos. Assim, está claro que, mães que possuem baixa ingestão de folato na dieta ou que não realizam a suplementação adequada, têm risco aumentado de adquirir defeitos congênitos cardíacos em seus filhos.

Song et al. (2022), em outra vertente, atestaram ainda que a utilização de SAF pode reduzir consideravelmente a incidência de polimorfismos genéticos e defeitos no septo ventricular em gestantes, evitando por sua vez, a ocorrência de uma comunicação interventricular entre mãe e filho. Estando claro que grande parte das doenças congênitas são causadas por fatores de alterações genéticas, muitos estudos apontam que a gravidez não planejada também contribui para desenvolvimento doenças congênitas. No estudo de (Gaíva; Corrêa; Santo 2011), feito no Brasil declararam que grande parte das crianças e adolescentes que apresentaram espinha bífida, as mães alegaram que não planejaram a gravidez e não fizeram uso de ácido fólico nos primeiros meses gestacionais. Já nos estudos de (França et al. 2017) constataram que os principais fatores de mortes infantis no Brasil são por anomalias congênitas, que em 1990 ocupava o 5º lugar na posição e em 2015 passou a ficar em 2º lugar.

Levine et al. (2018) afirmaram em sua investigação de coorte que o uso da suplementação de folato durante a gestação,

além de evitar defeitos no feto, ainda propiciou menor incidência no desenvolvimento de Transtorno do Espectro Autista (TEA) nos bebês.

Caffrey et al. (2021) mostraram que a administração da SAF no segundo e terceiro trimestre da gestação é capaz de resultar, em seus filhos, pontuações máximas em testes de velocidade de processamento, bem como um efeito benéfico no entendimento verbal, resultando assim, melhores respostas neurológicas no desenvolvimento de linguagem e cognição mais eficiente. Ademais, tal evidência certifica ainda que a SAF contínua durante a gestação possa oferecer benefício para o desempenho cognitivo motor e funções cerebrais da criança até seus 11 anos de idade. Tendo em vista que o AF tem um papel primordial no desenvolvimento neural durante os primeiros meses da gestação, e que o mesmo pode estar à frente na diminuição de risco de TEA, é de grande relevância saber ao certo a dosagem adequada para cada mãe, pois segundo (Raghavan et al. 2018) afirmam em seu estudo que o excesso do AF pode ser o causador de TEA.

Xu et al. (2021) em seu estudo de caso-controle comprovaram que a SAF periconcepcional materna relacionou-se fortemente com a diminuição da ameaça de fissuras orais não sindrômicas em mulheres grávidas entre a 7^o e a 10^o semana gestacional. A SAF atua como efeito protetor destas fissuras e quanto mais cedo se é prolongada a sua administração, maior será a blindagem das suas cavidades orais. O AF pode ser eficiente para saúde da prole evitando anomalias como anencefalia, espinha bífida, doenças cardíacas, dentre outras. De acordo com (Czeizel et al. 2010), o AF também atua na saúde da gestante contra pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e parto prematuro.

No estudo de Da Silva et al. (2020) foi notificado que o uso da suplementação conjunta não controlada de ácido fólico e ferro podem prejudicar a mãe e o bebê. Por serem eficientes durante a gestação, evitando anemia megaloblástica na mãe e também reduzindo o nascimento de bebês prematuros e com baixo peso, deve-se ser consumida de forma controlada e individualizada de acordo com a necessidade de cada uma, pois há mães que já tem alimentação balanceada e eficiente com essas vitaminas, tendo em vista que a suplementação adequada pode reduzir riscos durante a gestação, e que o excesso das mesmas pode levar a outros tipos de ameaças a saúde materno-infantil. Desta forma, recomenda-se que a suplementação da gestante seja feita de forma particularizada, para melhor atender as necessidades individuais desse período. Sempre atentando sobre as quantidades certas para cada uma. É relevante que mulheres tenham conhecimentos sobre os benefícios do ácido fólico na gestação, tanto da suplementação, quanto das doses adequadas, já que os efeitos do ácido fólico são complexos e não se aplica a todas as mulheres da mesma forma, como em casos de mães que são incapazes de metabolizá-lo, tendo que fazer o uso de sua forma já metabolizada (Metilfolato).

4. Conclusão

A suplementação de ácido fólico pode garantir muitos benefícios para a saúde materno-infantil: redução de deformações no tubo neural (mielomeningocele), prevenção de fissura labial não sindrômica, risco diminuído de doenças cardíacas e defeitos genéticos no feto, melhora no desenvolvimento cognitivo e motor da criança, melhora nos níveis de concentração e redução de síndromes como o transtorno do espectro autista nos bebês. Na saúde materna, menor risco de pré-eclâmpsia, redução da hipertensão gestacional e de parto prematuro. Diante disso, recomenda-se que esta suplementação seja feita de forma personalizada, respeitando a particularidade de cada gestante, com o intuito de responder as necessidades individuais do período gestacional.

Vale ressaltar a importância do trabalho em conjunto de uma equipe de saúde multidisciplinar habilitada, para realizar um bom acompanhamento pré-natal e suplementar de maneira correta e individualizada o ácido fólico, para a prevenção de várias situações de risco e doenças, assegurando estoques biológicos indispensáveis para a saúde da mãe e do bebê. Espera-se que o presente estudo desperte interesse e curiosidade e que novas pesquisas sejam realizadas para maior aprofundamento dos

benefícios do do ácido fólico para a população como um todo.

Referências

- Brasil. (2012). Ministério da Saúde (MS). Atenção ao pré-natal de baixo risco Brasília: MS. *Cadernos de Atenção Básica, nº32. Série A. Normas e Manuais Técnicos*.
- Brasil. (2013). Ministério da Saúde (MS). Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília.
- Burti, J. Z. et al. (2006). Adaptações fisiológicas ao período gestacional. *Revista Fisioterapia Brasil*. 7(5), 375-380.
- Caffrey, A et al. (2018) A. Maternal folate nutrition and offspring health: evidence and current controversies. *Proceedings Of The Nutrition Society*, [S.L.], 78(2)208-220.
- Caffrey, A et al. (2021). Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomized controlled trial. *BMC medicine*, 19(1), 1-13.
- Caffrey, A et al. (2018). Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *The American Journal Of Clinical Nutrition* 107 (4), 566-575.
- Czeizel AE, Puhó EH, Langmar Z et al. (2010) Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 148, 135–140.
- Da Silva Torres, et al. (2020). Suplementação individualizada de ferro e ácido fólico para gestantes adultas. *Research, Society and Development*, 9(11), e2819119740-e2819119740.
- Ferreira, G.A & Gama, F.N. (2010). Percepção de gestantes quanto o ácido fólico e sulfato ferroso durante o pré-natal. *Rev. Enferm. Int.*, 3 (2), 578-589.
- França, E. B.et al. Leading causes of child mortality in Brazil, in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease study. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, Suppl 01, p. 46-60, 2017.
- Gaíva, m. A. M.; corrêa, e. R.; santo, e. A. R. Do e. Perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes que vivem e convivem com espinha bífida. *Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano*, v. 21, n. 1, p. 99-110, 2011.
- Kancherla V et al. (2017). Prenatal folic acid use associated with crease disk of myelomeningocele: A case-control study off ersfur ther support for folic acid fortification in Bangladesh. *PLoS One*. 30;12(11): e0188726. doi: 10.1371/journal.pone.0188726. PMID: 29190654; PMCID: PMC5708673.
- 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.
- Levine, S. Z et al. (2018). Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in off spring. *JAMA psychiatry*, 75(2), 176-184.
- Mao, B et al. (2017). Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PLoS One*, 12(11), e0187996.
- Medeiros, R. R. S. et al. (2016). Percepção de gestantes acerca da importância do uso do ácido fólico e sulfato ferroso e o papel assistencial da enfermagem na atenção primária. *Temas em Saúde*, João Pessoa, 16 (4) 295-310.
- Nogueira, N. do. N. et al. (2013). Alimentação na gestação e lactação. *Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença*. Barueri, SP: Manole.
- Pazza, A.C.V & Maciel, C.L.Z. (2020). Suplementação gestacional de puérperas internadas em um hospital particular na cidade de Cascavel–pr. *FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH)*, 2 (3) 377-381.
- Raghavan, R., et al. (2018). Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B 12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 32(1), 100–111. <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
- Santos L. M. et al. (2016). Prevention of neural tube defects by the fortification off lour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. *Bull World Health Organ*. 94(1):22-9. doi: 10.2471/BLT.14.151365.
- Song, X et al. (2022). Association of polymorphisms of FOLR1 gene and FOLR2 gene and maternal folic acid supplementation with risk of ventricular septal defect: a case-control study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1-8.
- Sousa, L. M. M. S., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S., & Antunes, A. V. (2017). *Metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem*.
- Vitolo, M. R. (2010). Aspecto Fisiológicos e Nutricionais da gestação. In: VITOLLO M. R. *Nutrição: da Gestação ao envelhecimento*. Rio de Janeiro: Rúbio.
- Xu, Wet al. (2021). Maternal periconceptional folic acid supplementation reduced risks of non-syndromic oral clefts in offspring. *Scientificreports*, 11(1), 1-6.