



AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA PARAÍBA
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ANA LUIZA DIAS ARRUDA DA SILVA SOUSA
ANNA BEATRIZ FONSECA PINTO SOUSA
LAURA MARIA VITORINO COSTA

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ: O QUE HÁ DE NOVO
NA LITERATURA?**

Cabedelo – PB
2024

ANA LUIZA DIAS ARRUDA DA SILVA SOUSA
ANNA BEATRIZ FONSECA PINTO SOUSA
LAURA MARIA VITORINO COSTA

**SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ: O QUE HÁ DE NOVO
NA LITERATURA?**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Afya Faculdade de
Ciências Médicas da Paraíba como
requisito parcial para a obtenção do grau
de Bacharel em Medicina.
Orientadora: Ideltonio José Feitosa
Barbosa.

Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya Paraíba

- S725s Sousa, Ana Luiza Dias Arruda da Silva.
Suplementação de ácido fólico na gravidez: o que há de novo na literatura? / Ana Luiza Dias Arruda da Silva Sousa; Anna Beatriz Fonseca Pinto Sousa; Laura Maria Vitorino Costa. – Cabedelo, 2024.
12 f.
- Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, 2024.
Orientador: Ideltonio José Feitosa Barbosa.
1. Ácido Fólico. 2. Defeitos do tubo neural - Gravidez. 3. Deficiência – Desenvolvimento infantil. I. Sousa, Anna Beatriz Fonseca Pinto. II. Costa, Laura Maria Vitorino. III. Barbosa, Ideltonio José Feitosa (orientador). IV. Título.

CDU: 616

SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA GRAVIDEZ: O QUE HÁ DE NOVO NA LITERATURA?

Suplementação de ácido fólico na gravidez: o que há de novo na literatura?

Ana Luiza Dias Arruda da Silva Sousa¹, Anna Beatriz Fonseca Pinto Sousa¹, Laura Maria Vitorino Costa¹

¹ Graduação em Medicina - Afya – Ciências Médicas da Paraíba

RESUMO

Introdução: O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, que participa da divisão celular, formação de DNA e RNA e da hematopoiese. **Objetivo:** Evidenciar os benefícios da suplementação de ácido fólico na gravidez, suas vantagens e seus efeitos preventivos para a gestante e para o feto. **Métodos:** Revisão integrativa, utilizou como fonte de pesquisa a Biblioteca Virtual em Saúde e a base de dados Pubmed, buscando artigos em português e inglês, publicados nos últimos 5 anos, do tipo ensaios clínicos randomizados. Utilizou-se os descritores do DeCS/MeSH: “Ácido Fólico”, “Gravidez”, “Desenvolvimento Infantil”, “Defeitos do tubo neural” e “Deficiência de ácido fólico”, combinados com o operador booleano “AND”, seguindo-se por análise. **Resultados:** Após análise dos artigos segundo critérios de exclusão e inclusão, selecionaram-se 9 pesquisas, todas em inglês e publicadas entre 2020-2023. Tais estudos apontaram que a suplementação de ácido fólico durante a gestação diminui malformações congênitas, principalmente de defeitos do tubo neural, bem como diminui os efeitos adversos na gestação, como parto prematuro e aborto espontâneo, por exemplo. **Conclusão:** Conclui-se que o ácido fólico é importante para o desenvolvimento embrionário, pois influencia no fechamento do tubo neural, como também previne malformações cardíacas e outros desfechos adversos.

Palavras-chave: Ácido Fólico, Defeitos do Tubo Neural, Deficiência, Desenvolvimento Infantil, Gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Folic acid is a water-soluble B-complex vitamin, which participates in cell division, formation of DNA and RNA and hematopoiesis. **Objective:** Highlight the benefits of folic acid supplementation during pregnancy, its advantages and its preventive effects for the pregnant woman and the fetus. **Methods:** Integrative review, using the Virtual Health Library and the Pubmed database as a research source, searching for articles in Portuguese and English, published in the last 5 years, of the type randomized clinical trials. The DeCS/MeSH descriptors were used: “Folic Acid”, “Pregnancy”, “Child Development”, “Neural Tube Defects” and “Folic Acid Deficiency”, combined with the Boolean operator “AND”, followed by analysis. **Results:** After analyzing the articles according to exclusion and inclusion criteria, 9 studies were selected, all in English and published between 2020-2023. These studies showed that folic acid supplementation during pregnancy reduces congenital malformations, mainly neural tube defects, as well as reducing adverse effects during pregnancy, such as premature birth and spontaneous abortion, for example. **Conclusion:** It is concluded that folic acid is important for embryonic development, as it influences the closure of the neural

tube, as well as preventing cardiac malformations and other adverse outcomes. **Conclusion:** It is concluded that folic acid is important for embryonic development, as it influences the closure of the neural tube, as well as preventing cardiac malformations and adverse pregnancy outcomes.

Key words: Folic Acid, Neural Tube Defects, Deficiency, Child Development, Pregnancy.

INTRODUÇÃO

O ácido fólico ou folato é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B - por isso assim chamada também de vitamina B9 - que apresenta papel determinante no organismo, participando na divisão celular, formação de ácidos nucleicos DNA e RNA, além de participar do processo de hematopoiese, evitando a anemia megaloblástica. É um micronutriente essencial, o qual é encontrado em vegetais de folha verde, frutas, grãos e entre outros (Oliveira; Germano; Kramer, 2021).

Dessa forma, a suplementação dessa vitamina durante o período gestacional é algo de extrema relevância. Na gestação, o corpo da mulher passa por inúmeras transformações metabólicas e fisiológicas para proporcionar um desenvolvimento fetal apropriado, fato que coloca o papel da nutrição materna como imprescindível para o desenvolvimento pré-natal e como base para a saúde da mãe (Vieira; Moreira, 2023).

Nesse sentido, por representar um período de intensa reprodução celular e atividade mitótica, por vezes as reservas de folato durante a gravidez se mostram reduzidas. Logo, uma maior ingestão de alimentos ricos nesse nutriente, e, principalmente, a suplementação de ácido fólico é uma medida essencial, devido à ação protetora e preventiva de baixo custo e ampla acessibilidade e aplicação (Menezes, 2021).

A nível fetal, o ácido fólico desempenha função importante no início da gravidez ao participar do fechamento do tubo neural. Sendo assim, a carência de ácido fólico durante esse período leva a malformações congênitas importantes, tais como encefalocele, anencefalia, entre outros. Além disso, o folato também demonstra papel importante para a mãe, diminuindo o risco de pré-eclâmpsia e parto prematuro. Portanto, a suplementação de ácido fólico na gestacional impacta diretamente na redução da morbimortalidade neonatal (Idelfonso; Domingos; Frias, 2022).

Dessa forma, essa revisão tem como objetivo evidenciar os benefícios da suplementação de ácido fólico na gravidez, suas vantagens e seus efeitos preventivos para a gestante e para o feto.

MÉTODOS

O tipo de pesquisa realizado foi uma revisão integrativa da literatura, a qual, segundo Batista (2021), possui por função resumir resultados obtidos em estudos sobre um determinado tema ou assunto, de forma sistemática, ordenada e abrangente.

Dessa forma, neste tipo de estudo há um comprometimento para responder uma questão, a qual deve ser elucidada de acordo com a relevância dos resultados obtidos. Além disso, ainda de acordo com Batista (2021), a revisão integrativa de literatura é uma pesquisa secundária, pois possui como objeto de estudo informações já pesquisadas e artigos publicados sobre o tema em questão.

Outrossim, em consonância com Ercoli (2014), a revisão integrativa de literatura compreende seis etapas diferentes, as quais são: 1. Processo para identificar o assunto e selecionar a hipótese ou a questão

a ser pesquisada; 2. Definição dos critérios tanto de inclusão, como de exclusão de pesquisas; 3. Esclarecimento das informações a serem retiradas das pesquisas selecionadas; 4. Processo de avaliação das pesquisas selecionadas; 5. Esclarecimento do que cada resultado significa; e 6. Fase de apresentar a revisão realizada.

Em relação ao âmbito ético, de acordo com a resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, a revisão integrativa de literatura não necessita de submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa, devido ao fato de não abarcar testes laboratoriais e afins com animais ou seres humanos.

A revisão foi norteadada pela seguinte questão: “quais são os benefícios da suplementação de ácido fólico durante a gravidez?” Assim, foi sintetizado e apontado, com abordagem descritiva e qualitativa, os benefícios que a suplementação de ácido fólico traz no período da gravidez.

Para a presente pesquisa, as fontes de informação foram duas: a *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, através do Portal Regional da BVS (Virtual Health Library) e a base de dados *PubMed*, presente na National Center for Biotechnology Information. Na BVS, foram encontrados artigos da base de dados *Medline*.

Nesse sentido, foram utilizados os descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde e Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): “Ácido Fólico”, “Defeitos do Tubo Neural”, “Deficiência de Ácido Fólico”, “Desenvolvimento Infantil”, “Gravidez”.

Assim, tais descritores foram combinados utilizando-se o operador booleano “AND”, da seguinte forma: 1. “(ácido fólico) AND (gravidez) AND (Desenvolvimento Infantil)”, 2. “(ácido fólico) AND (gravidez) AND (Defeitos do tubo neural)”, 3. “(ácido fólico) AND (gravidez) AND (Deficiência de ácido fólico)”.

Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, entre 2020 e 2024, disponíveis em texto completo, em inglês ou português, de forma gratuita e classificados como Ensaio Clínico Randomizado ou Revisões Sistemáticas de Ensaaios Clínicos Randomizados. Os critérios de exclusão foram publicações fora do período dos últimos 5 anos, texto incompleto ou pago, resultados repetidos, idioma distinto de português ou inglês e tipo de estudo que não é classificado como Ensaio Clínico Randomizado.

A pesquisa foi realizada de março de 2024 a junho de 2024, em João Pessoa - Paraíba. Os artigos foram lidos, avaliados e selecionados pelos autores, os quais criaram fluxogramas e tabelas, através do Microsoft Office Word.

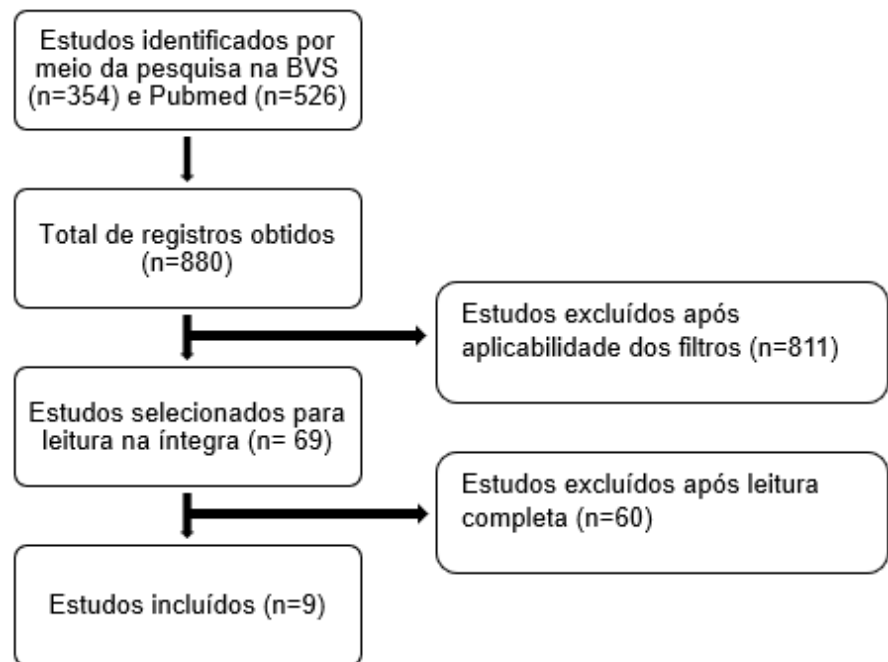
Quanto ao processo de seleção, para determinar se cada trabalho atendia aos critérios de inclusão, 3 revisores, de maneira independente, leram, na íntegra, os trabalhos selecionados. Após isso, os artigos selecionados passaram por avaliação criteriosa do orientador.

RESULTADOS

Utilizando-se da estratégia de busca online na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), foram encontrados 354 artigos. Na Pubmed, por sua vez, foram achados 526 artigos, totalizando um total de 880 produções. Aplicados os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo presente estudo, restaram 69 artigos para leitura na íntegra, que por fim, geraram uma amostra de 9 artigos que entraram para a revisão

sistemática. Dessas 9 artigos, 6 foram encontradas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), todos com origem na base de dados Medline. Os demais artigos foram encontrados na base de dados PubMed, excluindo-se os repetidos da base anterior. Esse caminho de seleção é mostrado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da estratégia de busca nas bases de dados - 2024



Fonte: Autores, 2024.

As características principais de cada estudo selecionado foram identificadas no quadro 1. Os 9 artigos escolhidos foram realizados em diferentes localidades, sendo 2 estabelecidos na América do Norte (Estados Unidos e Canadá), 4 na Europa (Irlanda, Inglaterra, Reino Unido e Itália), 1 no continente africano (África Oriental) e 2 na Ásia (Malásia e China), o que permitiu uma visão global acerca do assunto. Todos os estudos foram publicados entre os anos 2020 e 2023 e escritos no idioma inglês, não tendo sido incluídos artigos escritos em português. Quanto ao tipo de estudo, 2 se tratam de revisões sistemáticas (1 com metanálise e outro sem) e os 7 restantes compreendem ensaios clínicos randomizados.

Com relação aos efeitos promovidos pela suplementação do ácido fólico na gestação, os achados foram diversos, porém todos os artigos demonstraram benefícios nesta conduta e nenhum relatou prejuízos ao binômio mãe-feto. Três artigos investigaram exclusivamente a associação da suplementação do ácido fólico na prevenção de efeitos do tubo neural e todos referiram redução estatisticamente significativa desses desfechos com essa postura, o que por sua vez, gerou mudanças nos parâmetros de saúde pública. Todavia, as práticas de fortificação e suplementação, principalmente com relação às dosagens, e o tempo dessas medidas variou bastante conforme a localidade dos estudos. Porém, ainda permaneceu unânime a recomendação dessa suplementação ocorrer, preferencialmente, antes mesmo da concepção no grupo das mulheres de idade fértil, a fim de garantir que mesmo as gestações não planejadas recebam o aporte desse

nutriente necessário para o neurodesenvolvimento do embrião (Samson,2020; Ssentongo,2022; Viswanathan *et al*,2023)

Nesse sentido, 2 artigos investigaram os efeitos do ácido fólico no processo de metilação do DNA e suas repercussões clínicas. Ambos relataram efeito direto do folato nesse fenômeno primordial para o embrião que está relacionado, principalmente, à promoção do neurodesenvolvimento, indicando, assim, que a suplementação desse nutriente por toda a gestação, não somente no primeiro trimestre, traria benefícios ainda maiores e à longo prazo (Ondicová, 2022; Kok, 2022). Associado a isso, Caffrey *et.al* (2021) também revela que a suplementação da vitamina B9 ao longo do segundo e terceiro trimestres favorece o desenvolvimento neurocognitivo das crianças com até 11 anos de idade.

Um artigo estudou a relação do folato com a prevenção de malformações cardíacas. Nesse estudo, observou-se redução drástica das incidências de defeitos cardíacos graves, tais como: ventrículo único, defeitos conotruncais, coarctação da aorta na obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, defeito do septo ventricular e entre outras, denunciando que os benefícios do folato vão além da prevenção dos distúrbios do tubo neural (Qu, *et al* 2020).

Ademais, um artigo investigou a associação da suplementação do ácido fólico na prevenção de desfechos reprodutivos, mais especificamente comparando as dosagens 0,4 mg/dia e 4mg/dia. Estudos prévios sugeriram que tal conduta estivesse relacionada a diminuição de efeitos adversos na gestação, como parto prematuro, aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal, pré-eclâmpsia e outros, porém ainda não ficou bem esclarecida essa relação, denunciando a necessidade de maiores estudos. (Bortolus, *et al*, 2021).

Quadro 1 - Características principais dos estudos incluídos - 2024.

Título	Autores	Objetivos	Ano	País de origem	Base de Dados
Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force	Viswanatha, <i>et.al</i>	Rever novas evidências sobre os benefícios e malefícios da suplementação de ácido fólico para a prevenção de defeitos do tubo neural para informar a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA.	2023	Estados Unidos	Medline
Birth prevalence of neural tube defects in eastern Africa: a systematic review and meta-analysis	Ssentongo, <i>et.al</i>	Estimar a prevalência de DTNs no nascimento na região da África Oriental das Nações Unidas (ONU).	2022	África Oriental	Medline

Weekly iron-folic acid supplements containing 2.8 mg folic acid are associated with a lower risk of neural tube defects than the current practice of 0.4 mg: a randomised controlled trial in Malaysia.	Samson, et.al	Investigar o efeito de duas doses de ácido fólico, em comparação com placebo, no folato de glóbulos vermelhos (RBC), um biomarcador de risco de DTN.	2020	Malásia	Medline e PubMed
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.	Caffrey, et.al	Avaliar o efeito da suplementação de AF durante a gravidez no desempenho cognitivo e na função cerebral da criança.	2021	Irlanda	Medline e PubMed
Impact of In Utero Folate Exposure on DNA Methylation and Its Potential Relevance for Later-Life Health-Evidence from Mouse Models Translated to Human Cohorts.	Kok, et.al	Investigar se as alterações na metilação do DNA associadas ao status de folato materno ou à ingestão de ácido fólico durante o desenvolvimento provavelmente persistirão na idade adulta	2022	Inglaterra	Medline
First-Trimester Maternal Folic Acid Supplementation Reduced Risks of Severe and Most Congenital Heart Diseases in Offspring: A Large Case-Control Study.	Qu, et.al.	Avaliar o efeito individual e conjunto da Suplementação de ácido fólico materna no primeiro trimestre e do uso de multivitamínicos nas doenças coronarianas na prole.	2020	China	Medline
Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms	Ondicová, et.al.	Examinar os padrões de metilação do sangue do cordão umbilical (CB) usando o array EPIC que cobre aproximadamente 850.000 locais de citosina-guanina (CG) em todo o	2022	Reino Unido	PubMed

		genoma. Genes apresentando diferenças significativas foram verificados utilizando pirosequenciamento e abordagens mecanísticas utilizadas in vitro para determinar os efeitos na transcrição.			
Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarkers of folate status and 1-carbon metabolism: An ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT)	Murphy, et.al.	Este foi um estudo auxiliar dentro do Ensaio Clínico de Ácido Fólico (FACT), um ensaio de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, projetado para avaliar a eficácia de altas doses de FA para prevenir a pré-eclâmpsia.	2021	Canadá	PubMed
Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg Folic Acid Supplementation on the Reproductive Outcomes: A Randomized Controlled Trial	Bortolus, et.al.	Neste ensaio clínico randomizado (ECR), avaliamos o efeito da suplementação de AF periconcepcional de 4,0 mg/dia em comparação com a dose padrão de 0,4 mg/dia na ocorrência de malformações congênitas (MCs)	2021	Itália	PubMed

Fonte: Autores, 2024.

DISCUSSÃO

As malformações do tubo neural são anomalias de alta prevalência e podem ser prevenidas pelo uso de ácido fólico durante a gestação. Nos Estados Unidos, cerca de 3000 gestações são afetadas em todos os anos. Nesse país, a espinha bífida ocorre de 3,9 em cada 10.000 nascidos vivos nos EUA, a anencefalia em 2,5 em cada 10.000 nascidos vivos e a encefalocele em 1 em cada 10.000 nascidos vivos. Em 2023, a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA reforçou a importância da suplementação de ácido fólico durante a gestação, classificando-a como uma recomendação A a partir da análise de novos estudos associados ao tema, confirmando a conduta já recomendada em 2017. Além disso, é preciso também considerar as individualidades de cada caso, pois diabetes pré-gestacional e obesidade têm sido associados a um risco aumentado de defeitos do tubo neural (Viswanathan *et al.*, 2023).

Nesse sentido, acredita-se também que certos grupos étnicos como os das Primeiras Nações no Canadá e os hispânicos na Califórnia correm maior risco de defeitos do tubo neural. Dessa forma, como o fechamento do tubo neural ocorre entre 26 e 28 dias após a fertilização, o período crítico para a suplementação é pelo menos 1 mês antes da concepção e continua durante os primeiros 2 a 3 meses de gravidez. Quanto à dosagem, esse mesmo estudo afirma que 0,4 mg (400 µg) (a dose geralmente disponível) e 0,8 mg (800 µg) de ácido fólico diariamente reduz o risco de tubo neural defeitos. Nessa nova recomendação, foram analisados nove novos estudos observacionais em relação aos danos do ácido fólico, que não encontraram evidências de danos relacionados à gestação múltipla, autismo ou câncer materno. Quanto aos benefícios da suplementação, 3 novos estudos confirmaram o efeito positivo em relação ao fechamento do tubo neural (Viswanathan *et al.*, 2023).

No contexto do continente africano, apesar das décadas de evidências de que a suplementação dietética com ácido fólico (AF) diminui significativamente os casos defeitos do tubo neural, muitos países da África Subsaariana ainda não exigiram a fortificação com ácido fólico nos alimentos. Além disso, há o agravante de que, nessa região, as mulheres frequentemente só descobrem a gravidez após o 28º dia, quando já ocorreu o fechamento do tubo neural, bem como o fato de que mulheres de classes sociais mais vulneráveis não têm acesso a alimentos que são fontes ricas de ácido fólico (Ssentongo *et al.*, 2022).

Assim, outra situação a ser considerada alarmante é o fato de que a África Subsaariana é uma das regiões com maior índice de infecção pelo vírus HIV, e a terapia com antirretrovirais vem sendo associada a maiores desfechos com defeitos no tubo neural. Nesse estudo, realizado com metanálise, foram analisados 123 estudos científicos, que concluíram que os defeitos do tubo neural, no contexto da África Subsaariana, são mais comuns na Etiópia e menos no Malawi, sendo a prevalência de espinha bífida duas vezes maior que a anencefalia e dez vezes maior que a encefalocele (Ssentongo *et al.*, 2022).

Dessa maneira, tal estudo concluiu que o cenário ideal é a recomendação das autoridades de saúde sobre a necessidade diária de ácido fólico, com o fito de prevenir os defeitos do tubo neural, bem como medidas mais pragmáticas, como a fortificação de produtos alimentícios. Algumas populações necessitam maior atenção, como mulheres com epilepsia, pois a prevalência do uso de antiepiléticos teratogênicos precisa ser estabelecida. Por fim, é essencial que crianças nascidas com defeitos no tubo neural tenham acesso ao referenciamento a centros especializados (Ssentongo *et al.*, 2022).

A recomendação atual da Organização Mundial da Saúde consiste em uma dose de 0,4mg de ácido fólico desde o momento do início da tentativa de concepção até 12 semanas de gestação. No entanto, ainda há um grande número de gestações não planejadas, especialmente na faixa etária adolescente e, como o fechamento do tubo neural ocorre por volta do 28º dia, essas mulheres podem ficar desprotegidas. Dessa forma, uma alternativa para mitigar esse déficit é a adição de ácido fólico na suplementação de ferro que é recomendada, pela Organização Mundial da Saúde, para toda mulher em idade fértil (semanalmente) em países com prevalência maior que 20% de anemia (Samson *et al.*, 2020).

Outrossim, a adição de ácido fólico recomendada é de 2,8mg (correspondendo a dose semanal total da recomendação de 0,4mg diária) na dose de 60mg de ferro elementar. O estudo, realizado na Malásia,

mostrou que, após 16 semanas de tratamento, 68% das mulheres em uso da dose de 2,8mg atingiu a concentração de $>748\text{nmol/L}$ na medição de folato nas células vermelhas (RBC), valor considerado o desejável para mulheres em idade reprodutiva. O mesmo ponto de corte foi atingido por apenas 4% das mulheres que receberam a dose 0,4mg (Samson *et al.*, 2020).

Dessa forma, foi concluído, em tal artigo, que a dose semanal de ferro com adição de ácido fólico é capaz de prevenir não só a anemia, mas também os defeitos do tubo neural em mulheres que engravidassem em seu uso. Por outro lado, a dose diária de 0,4mg foi mais eficaz na elevação do folato sanguíneo. Assim, conclui-se que a dose diária de 0,4mg de ácido fólico continua sendo a melhor medida para a prevenção de defeitos no tubo neural, no entanto, em mulheres que não planejam engravidar ou que não pretendem tomar a dose diária, a adição do ácido fólico ao ferro realizada de maneira semanal, em países que adotam essa prática, é uma medida eficaz (Samson *et al.*, 2020).

Outro fator a ser analisado é o uso de ácido fólico após o primeiro trimestre. Há evidências emergentes de que o uso de folato nos períodos de desenvolvimento cerebral em estágios mais avançados da gestação pode ser benéfico. Além disso, a mielinização do cérebro, que ocorre a partir de cerca de metade da gestação até os 2 anos de idade, facilitando a comunicação entre axônios, pode ser debilitada pela escassez de folato (Caffrey *et al.*, 2021).

Nesse sentido, um estudo randomizado realizado com 119 participantes, avaliando características maternas e a partir da aplicação de testes de QI e do uso de exames de imagem cerebrais evidenciou que as crianças cujas mães fizeram uso do ácido fólico no segundo e no terceiro trimestre apresentaram melhor desempenho nos testes de cognição e nos testes verbais. Dessa forma, esse estudo sugere que a suplementação com ácido fólico seja expandida para além de até a 12ª semana, como recomendado atualmente (Caffrey *et al.*, 2021).

Destarte, sabe-se que o folato é um nutriente fundamental para a metilação do DNA. Nesse sentido, a suplementação materna de ácido fólico influencia diretamente no metiloma do feto. Assim, ainda não há fontes suficientes para afirmar se a depleção materna de ácido fólico durante a gestação provoca alterações na metilação do DNA que persistem na vida adulta da prole humana. No entanto, o estudo holandês realizado com camundongos demonstrou que pode haver relação entre a falta de suplementação de ácido fólico durante a gravidez com o potencial de influenciar na vida adulta do descendente, por conta de alterações na metilação do DNA, as quais podem ser latentes, até o momento em que fatores ambientais, como dieta e tabagismo, influenciam em suas manifestações (Kok *et al.*, 2022).

Dessa maneira, observou-se, também, que o comprometimento da metilação do DNA, devido à falta de suplementação de ácido fólico na gravidez, pode favorecer o surgimento das síndromes do X frágil, de Prader-Willi, de Rett e de Angelman. Por último, constatou-se que a persistência da suplementação de ácido fólico durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez está associada ao melhor neurodesenvolvimento da criança (Ondicová *et al.*, 2022).

No contexto da China, realizou-se um estudo em 40 centros de saúde chineses, em que foi analisada a relação entre suplementação de ácido fólico materno e seu efeito nas cardiopatias congênitas. Outrossim, constatou-se a diminuição de cardiopatias congênitas nos descendentes de gestantes que utilizaram suplementação de ácido fólico durante o primeiro trimestre da gestação, devido à proteção na migração das células da crista neural, durante a formação embrionária do coração fetal (Qu *et al.*, 2020).

Nesse sentido, tal diminuição foi ainda mais expressiva em fenótipos mais graves de cardiopatias congênitas, como ventrículo único. Ressalta-se, ainda, que em torno de 60.000 nascidos vivos com cardiopatia congênita, por ano, na China, poderiam ser salvos se houvesse suplementação de ácido fólico na gestante durante o primeiro trimestre (Qu *et al.*, 2020).

Em relação às grávidas que suplementaram ácido fólico em uma dose maior do que a recomendada - segundo muitas organizações de saúde americanas, a dose recomendada é de 0,4-0,8mg/dia para gestações de baixo risco de defeitos no tubo neural e 4-5mg/dia para gestações com alto risco de defeitos no tubo neural-, observou-se que não houve danos nem benefícios nesse cenário, sendo injustificada a suplementação de ácido fólico com doses maiores do que a recomendada. (Murphy *et al.*, 2021).

No entanto, tal constatação foi contestada por um estudo duplo-cego italiano, que comparou o desfecho entre gestantes sem fatores de risco para defeitos do tubo neural, que suplementaram ácido fólico na dose de 0.4mg/dia vs. 4mg/dia, antes da gravidez até a 12ª semana, o qual concluiu que as gestantes sem fatores de risco para defeitos do tubo neural foram beneficiadas com o suplemento de ácido fólico na dose maior do que a recomendada (4mg/dia), tendo em vista que nesse grupo houve menos eventos de abortos espontâneos, baixo peso ao nascer e partos prematuros. Ressalta-se, entretanto, que não houve comprovação de menor incidência de malformações congênitas em tal grupo. (Bortolus *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestação é um período ímpar na vida reprodutiva de uma mulher, o qual envolve inúmeros fenômenos e transformações em prol da geração de uma vida. Nesse sentido, o ácido fólico, ou vitamina B9, é um micronutriente adquirido na dieta através de algumas leguminosas e grãos, que é de extrema importância para o desenvolvimento embrionário, auxiliando no fechamento do tubo neural e assim prevenindo malformações congênitas importantes. Além disso, a nível fetal o folato também age na prevenção de malformações cardíacas e auxilia no processo de neurodesenvolvimento infantil.

Ademais, seus benefícios não apenas se restringem ao feto, como também são observados para as gestantes, as quais apresentam um risco reduzido de desenvolver anemia megaloblástica, bem como de apresentarem efeitos reprodutivos indesejados, tais como aborto e pré-eclâmpsia.

Portanto, a prática da suplementação do folato, já preconizada pela OMS, é essencial para todas as mulheres em idade fértil e deve ser sempre incentivada, a fim de garantir um aporte adequado desse nutriente imprescindível e assim, prevenir o surgimento das malformações congênitas.

REFERÊNCIAS

BORTOLUS, Renata et al. Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg folic acid supplementation on the reproductive outcomes: a randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4422, 2021.

CAFFREY, Aoife et al. 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. **BMC medicine**, v. 19, p. 1-13, 2021.

DOS SANTOS BATISTA, Leonardo; KUMADA, Kate Mamhy Oliveira. Análise metodológica sobre as diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. **Revista brasileira de iniciação científica**, v. 8, p. e021029-e021029, 2021.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 09-11, 2014.

ILDEFONSO, H. A. D. S.; DOMINGOS, R.; FRIAS, A. Influência da suplementação de ácido fólico ao nível da díade mãe/filho: uma revisão integrativa. In: **Literacia em saúde para uma gravidez saudável: promoção da saúde no período pré-natal**. Cap. 8, 2022.

KOK, Dieuwertje E. et al. Impact of In Utero Folate Exposure on DNA Methylation and Its Potential Relevance for Later-Life Health—Evidence from Mouse Models Translated to Human Cohorts. **Molecular nutrition & food research**, v. 66, n. 3, p. 2100789, 2022.

MENEZES, Vinícius Leon Lyra de. Fatores associados à suplementação de ácido fólico na gestação dentro da rede de atenção primária à saúde em São Luís—Maranhão. 2021. Disponível em: <https://monografias.ufma.br/jspui/handle/123456789/5270>. Acesso em: 16 de maio de 2024.

Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília (DF); 2012 [citado 27 abr 2017]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

MURPHY, Malia SQ et al. Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarkers of folate status and 1-carbon metabolism: An ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT). **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 113, n. 5, p. 1361-1371, 2021.

OLIVEIRA, Letícia Sousa; CUNHA GERMANO, B. C.; KRAMER, Dany Geraldo. Importância do ácido fólico na gestação: revisão bibliográfica descritiva. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 9, n. 2, p. 1141-1146, 2021.

ONDIČOVÁ, Miroslava et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. **Clinical Epigenetics**, v. 14, n. 1, p. 63, 2022.

QU, Yanji et al. First-Trimester Maternal Folic Acid Supplementation Reduced Risks of Severe and Most Congenital Heart Diseases in Offspring: A Large Case-Control Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 13, p. e015652, 2020.

SAMSON, Kaitlyn LI et al. Weekly iron–folic acid supplements containing 2.8 mg folic acid are associated with a lower risk of neural tube defects than the current practice of 0.4 mg: a randomised controlled trial in Malaysia. **BMJ global health**, v. 5, n. 12, p. e003897, 2020.

SSENTONGO, Paddy et al. Birth prevalence of neural tube defects in eastern Africa: a systematic review and meta-analysis. **BMC neurology**, v. 22, n. 1, p. 202, 2022.

VIEIRA, Jéssica Santana; MOREIRA, Caroline Nascimento. A importância da suplementação de ácido fólico e ferro em gestantes: revisão integrativa. **Revistaft**, v. 27, n. 122, p. 62, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7987062>. Acesso em: 18 de maio de 2024.

VISWANATHAN, Meera et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 330, n. 5, p. 460-466, 2023.