Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Utilização do ácido fólico na prevenção de malformações do tubo neural: uma perspectiva geral

Use of folic acid in the prevention of neural tube malformations: an overview

Paloma Luna Maranhão Conrado*
Gustavo Henrique Bernardo Cabral**
Anna Caroline Loyola Sampaio***
Jéssica dos Santos Coelho****
Carolina Maria da Silva*****
Pauliana Valéria Machado Galvão******
Valda Lúcia Moreira Luna*******
George Alessandro Maranhão Conrado********

RESUMO: Introdução: O ácido fólico é uma vitamina essencial na gestação, por participar ativamente do crescimento e diferenciação celular e na formação do sistema nervoso fetal. **Objetivo**: Realizar um levantamento na literatura acerca da utilidade do ácido fólico na prevenção de malformações no tubo neural. **Métodos:** Estudo de revisão integrativa, a partir da pergunta norteadora "Qual a utilidade da suplementação com ácido fólico na prevenção de malformação do tubo neural?". Utilizou-se os descritores "*prevention & control*", "*neural tube defects*" and "*folic acid*", no idioma inglês, combinados entre si pelo operador booleano AND e incluíram artigos completos, com delimitação temporal de 2017-2021. **Resultados:** a suplementação de 2,8mg de ácido fólico se mostrou mais eficaz na prevenção de malformações do tubo neural do que outras dosagens, havendo interferência do Índice de Massa Corporal elevado, das deficiências na metilenotetrahidrofolato redutase e da baixa concentração de vitamina B12 sobre a menor concentração plasmática de ácido fólico. Além disso, benefícios no neurodesenvolvimento de crianças até 11 anos por conta desta suplementação foram evidenciados. **Conclusão:** Os efeitos protetivos da suplementação de ácido fólico são conhecidos, mas é indispensável aprofundar o conhecimento acerca do seu tempo de uso, doses recomendadas e outras implicações à saúde materno-fetal.

Palavras-chave: Suplementação nutricional; Prevenção primária; Defeitos do tubo neural.

*Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: paloma.luna@upe.br

**Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: gustavo.bernardo@upe.br

***Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: anna.sampaio@upe.br

**** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: jessica.scoelho@upe.br

*****Doutora em Biologia de Fungos, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: carolina.silva@upe.br

******Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: pauliana.galvao@upe.br

*******Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: valda.moreira@upe.br

********Mestre em Educação Acadêmica e Clínica, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, E-mail: george.maranhao@upe.br

ABSTRACT: Introduction: Folic acid is an essential vitamin during pregnancy, due to actively participates in cell growth and differentiation and the formation of the fetal nervous system. **Objective:** to survey the literature on the usefulness of folic acid in the prevention of neural tube malformations. **Methods**: integrative review study, from the guiding question, "What is the usefulness of folic acid supplementation in the prevention of neural tube malformation?". The descriptors "prevention & control", "neural tube defects" and "folic acid", combined with each other using the Boolean operator AND, were used in English to carry out the search. Full articles were included, with a temporal delimitation from 2017-2021. **Results**: The 2.8 mg folic acid supplementation was more effective in preventing neural tube malformations than other dosages, with interference from a high body mass index, methylenetetrahydrofolate reductase deficiencies, and low vitamin B12 concentration on the lower plasma concentration of folic acid. Additionally, benefits in the neurodevelopment of children up to 11 years of age were found because of this supplementation. **Conclusion**: The protective effects of folic acid supplementation are known, but it is essential to deepen knowledge about its time of use, recommended doses and other implications for maternal-fetal health.
Keywords: Nutritional supplementation; Primary prevention; Neural tube defects.

INTRODUÇÃO

O ácido fólico (AF), também conhecido como vitamina B9, é uma vitamina essencial no período gestacional, sendo frequentemente utilizado como suplemento. Naturalmente, é encontrado em alimentos como frutas cítricas, vegetais de folhas verdes e fígado. O folato, a forma natural da vitamina B9, é sabidamente necessário para biossíntese de Ácido Desoxirribonucleíco (DNA) e Ácido Ribonucleíco (RNA), durante o crescimento e a diferenciação celular, agindo de forma importante na formação e no desenvolvimento do sistema nervoso central fetal. Em diversos países, a suplementação periconcepcional com AF proporcionou considerável redução no risco de gestações complicadas por defeitos do tubo neural (DTNs) (CUI *et al.*, 2021; LINHARES; CESAR, 2017; RAAD; ABUALHOMMOS, 2021).

Níveis insuficientes de folato estão associados à anemia megaloblástica e DTNs. Estes constituem um grupo de malformações congênitas graves que ocorrem geralmente entre a terceira e a quinta semanas de gestação, podendo se manifestar com anomalias no cérebro, coluna e medula espinhal, a saber: anencefalia, encefalocele e disrafismo espinhal (FOURNIÈRE *et al.*, 2020).

Para pacientes de baixo risco, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a dose de 400µg diariamente no mínimo 30 dias antes da concepção até completar o primeiro trimestre da gestação para prevenir DTNs. Durante o restante da gestação, o uso do AF é recomendado para prevenção de anemia. Com exceção da Europa, a

suplementação mandatória com AF durante a gestação foi implementada em 78 países há mais de 20 anos. Desde então, a prevalência estimada dessa complicação não diminuiu na Europa quando em comparação com os países que aderiram a tal recomendação. Nota-se o exemplo dos Estados Unidos da América (EUA) em que a prevalência de espinha bífida e anencefalia reduziu de 0,76 para 0,56 por 1.000 nascidos vivos após a suplementação com AF (MORRIS *et al*., 2021).

Adicionalmente, alguns artigos demonstram que a deficiência de AF na gravidez está associada a um maior risco de desfechos materno-fetais adversos, os quais incluem aumento da incidência de síndrome hipertensiva da gestação, descolamento prematuro de placenta, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal, parto prematuro, defeitos cardíacos congênitos, fissuras orais, demência e depressão. Desse modo, fica evidente que a suplementação de AF durante a gestação constitui fator relevante para a prevenção de defeitos congênitos e para a promoção do crescimento e desenvolvimento normais do feto (CHEN *et al.*, 2019; COSTA, 2021).

Sabe-se da estreita relação entre a deficiência de folato e a ocorrência de severas complicações durante o ciclo gravídico-puerperal. Por isso, deve-se introduzir o uso desse micronutriente desde antes da concepção, mantendo-o durante a gestação. Novas evidências estão disponíveis acerca da ingestão materna, concentrações específicas, distribuição e desfechos associados a esta suplementação, mas são necessárias novas considerações clínicas acerca da ingestão e dosagem recomendada (WILSON; O'CONNOR, 2021). Assim, essa investigação tem o objetivo de realizar um levantamento das informações essenciais na literatura científica sobre a suplementação de AF durante a gestação na prevenção de DTNs.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, conduzida com o intuito de analisar e sistematizar resultados de estudos atuais de uma mesma linha temática, contribuindo para o enriquecimento científico, realizando análise e formulando estratégias para a promoção de saúde a partir da otimização de abordagens clínicas

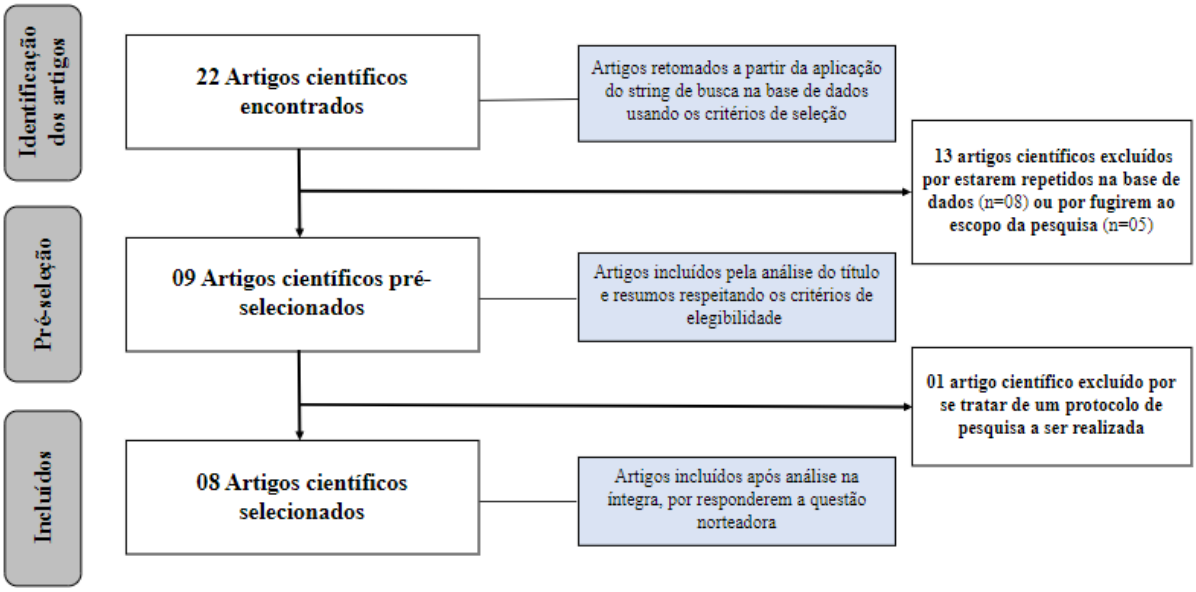
prestadas ao paciente. A elaboração da revisão ocorreu entre os meses de setembro de 2021 e março de 2022 e, para o seu desenvolvimento, foram implementados os seguintes pressupostos metodológicos: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) definição dos critérios de elegibilidade; (3) organização das estratégias de pesquisa; (4) processo de coleta de dados através de dois revisores; (5) análise e síntese dos resultados; (6) finalização da revisão com apresentação criteriosa dos estudos avaliados (SILVA *et al.*, 2021).

Após a definição do eixo temático do estudo, a pergunta norteadora da pesquisa foi: "Qual a utilidade da suplementação com ácido fólico na prevenção de malformação do tubo neural?". Durante a busca e a seleção das publicações, foi consultada a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Para sistematização das estratégias, foram utilizados os descritores selecionados e controlados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no idioma inglês, combinados entre si utilizando o operador booleano AND: "*prevention & control*", "*neural tube defects*" e "*folic acid*"

Estabeleceram-se como critérios de elegibilidade para seleção da amostra: artigos completos, publicados entre os anos de 2017-2021, sem restrição de idioma. Não foram incluídos artigos repetidos nas bases de dados, teses, dissertações, editoriais, cartas ao editor, estudos do tipo metanálise ou revisão sistemática, tendo em vista que estes últimos realizam descrição/método estatístico de análise de evidências que já foram reunidas sistematicamente.

À vista do cumprimento das etapas, a pesquisa resultou, a *priori*, em uma coleção de 1993 publicações, independentemente do tipo de estudo e do ano de publicação. A *posteriori*, em consonância com os critérios de elegibilidade e a *string* de busca, restaram 22 artigos. Após a leitura do título e dos resumos, 9 estudos foram pré-selecionados para leitura na íntegra, excluindo os estudos repetidos e os que não se relacionavam com o escopo da pesquisa. Por fim, 8 artigos foram incluídos no conjunto final de análise desta revisão por responderem satisfatoriamente à questão norteadora. O fluxograma das etapas de seleção dos artigos é apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Para assegurar os aspectos éticos pertinentes a esse estudo, a autoria e as citações de cada publicação foram devidamente respeitadas por meio de sua referenciação. Salienta-se, ainda, que este tipo de estudo não tem o envolvimento direto de seres humanos e dispensa a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, segundo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Os artigos selecionados nesta revisão foram sistematizados e organizados para análise crítica dos dados, através de um instrumento elaborado pelos autores com os seguintes campos: autor e ano de publicação, objetivos, resultados e conclusão, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa

Autores (ano)	Objetivos	Metodologia	Resultados
Caffrey *et al*., 2021	Avaliar o efeito da suplementação de Ácido Fólico (AF) durante a gravidez no desempenho cognitivo e cerebral na criança aos 11 anos.	O desempenho cognitivo foi avaliado por meio da Escala de Inteligência Wechsler para crianças. A função neuronal foi avaliada usando imagens do cérebro por Magneto Encefalograma.	Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento na ingestão alimentar, biomarcadores de folato ou vitaminas do complexo B. Os filhos de mães com suplementação de AF responderam mais rápido em dois testes de velocidade de processamento e tarefa de linguagem quando comparados àqueles com placebo, sugerindo processamento semântico da linguagem mais eficiente.
Chen *et al*., 2019	Estimar um limiar de concentração de insuficiência de folato plasmático relacionado ao limiar de concentração de folato insuficiente nas hemácias.	1.108 mulheres suplementaram AF por 6 meses nas dosagens de 25µg (4 vezes ao dia – v/d), 100µg (1v/d), 100µg (4v/d), 400 µg (1v/d), 4000µg (1v/d), ou 4.000µg (1 vez por semana). Amostras de sangue em foram coletadas no início do estudo e nos meses 1, 3, 6 e 9.	As concentrações de folato no plasma e concentração populacional de folato de glóbulos vermelhos (RBC) diferiram por grupos de dosagem apenas no mês 6. Foi considerado o limiar de insuficiência de folato no plasma populacional (pf-IT) correspondente ao RBCf-IT de 906nmol/L para mulheres não anêmicas e sem deficiência de vitamina B-12 e a mediana estimada de pf-IT para prevenção ideal de defeitos do tubo neural (DTN) foi de 25,5nmol/L.
Gedefaw; Teklu; Tadesse, 2018	Investigar a prevalência e fatores de risco de defeitos do tubo neural (DTN) entre abortos e partos em grandes hospitais de ensino em Adis Abeba, Etiópia.	Este estudo utilizou dois desenhos de estudo: um estudo transversal prospectivo em 8.677 nascimentos, que calculou a prevalência de DTNs e um estudo caso-controle de base hospitalar, que investigou os fatores de risco para DTN, em 111 casos e 222 controles.	A prevalência de DTN entre 12 e 28 semanas foi de 126 casos /10.000 nascimentos, enquanto após 28 semanas foi de 63,4 casos /10.000 nascimentos. Gravidez não planejada, feto feminino, renda familiar anual em dinheiro inferior a US$ 2.700, índice de massa corporal acima do peso e falta de suplementação de AF ou multivitaminas durante o período pré-concepcional ou no primeiro trimestre foram fatores de risco de DTN.

AF: ácido fólico; RBC: folato de glóbulos vermelhos; µg: micrograma; v/d: vezes ao dia; pf-IT: folato no plasma populacional; DTN: defeito do tubo neural; nmol/L: nanomol por litro.

Fonte: Pesquisa própria, 2022.

Continua...

Cont.: Tabela 1 – Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa

Autores (ano)	Objetivos	Metodologia	Resultados
Lin *et al*., 2017	Avaliar os resultados de uma intervenção de educação em AF baseada em vilarejos para aumentar o conhecimento e o uso de AF para prevenir DTN entre mulheres rurais.	Um conjunto de questionários foi administrado às 759 participantes das aldeias alvo (taxa de resposta de 99,7%). A intervenção aplicada foi estratégia educacional sobre AF, acompanhamento e monitoramento do uso de AF e mensagens de texto via celular contendo informações sobre AF foram fornecidas para o grupo de intervenção por um ano	A investigação inicial mostrou o conhecimento sobre o AF (98,0%), necessidade da suplementação pré e durante o primeiro trimestre (80,0%), mas evidenciou que pouco sabia da diminuição do risco de DTN (32,8%). 70,7% do grupo intervenção e 72,8% do grupo controle relataram ter recebido suplementos de AF. Não foram encontradas diferenças entre o grupo controle e o grupo intervenção. Um ano após a intervenção, o conhecimento aumentou em ambos os grupos e a maioria das mulheres do grupo intervenção (85,4%) relatou ter obtido suplementos de AF, significativamente superior ao grupo controle (68,6%). A adesão ao uso de AF também foi significativamente maior no grupo de intervenção (41,7%–59,2%) em comparação com o grupo controle (17,0%–29,4%).
McNulty *et al*., 2019	Investigar o efeito da suplementação de AF durante os 2º e 3º trimestres da gravidez no desempenho cognitivo da criança.	No início do segundo trimestre, as participantes elegíveis foram aleatoriamente designadas para tomar 400 µg/dia de AF ou placebo por 26 semanas, das quais 59 mulheres no grupo de tratamento e 60 no grupo placebo completaram o estudo (70 pares finais e taxa de resposta de 59%).	Nas características gerais maternas e infantis e no folato sérico e eritrocitário não houve diferenças significativas entre os grupos. Os biomarcadores foram significativamente maiores no grupo AF, bem como na concentração de folato no sangue do cordão umbilical. Após o ajuste para sexo da criança, peso ao nascer, amamentação, idade e escolaridade materna, a análise mostrou que crianças nascidas de mães que receberam AF na gravidez tiveram pontuação significativamente maior no raciocínio de palavras em comparação com crianças do grupo placebo.
Obeid *et al*., 2018	Investigar o efeito de 2 doses de folato (400 ou 800µg/dia) no aumento das concentrações de folato eritrocitário em mulheres em idade fértil dentro de 4 ou 8 semanas.	201 mulheres foram randomizadas e iniciaram a intervenção (100 mulheres no grupo de 400 µg/dia e 101 no grupo de 800 µg/dia). 98 mulheres em cada um dos grupos finalizaram o estudo após 8 semanas.	Em 4 semanas, o grupo de 800 µg/dia apresentou maior nível de folato sérico e folato eritrocitário e menor proporção de folato eritrocitário/folato sérico e concentrações plasmáticas de folato. As concentrações de folato sérico e eritrocitário continuaram a aumentar entre 4 e 8 semanas, mas permaneceram mais altas no grupo de 800 µg/dia em comparação com o grupo de 400 µg/dia após 8 semanas.

AF: ácido fólico; DTN: defeito do tubo neural; µg/dia: microgramas por dia. Fonte: Pesquisa própria, 2022.

Continua...

Cont:Tabela 1 – Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa

Autores (ano)	Objetivos	Metodologia	Resultados
Poletta *et al*., 2018	Analisar eventuais mudanças na razão sexual estimada (RS = masculino/feminino) de DTN após a fortificação com AF em dois países da América do Sul, Chile e Argentina.	2.597 nascidos vivos e mortos com DTN entre 2.229.561 nascimentos de 95 maternidades do Chile, Venezuela e Argentina, entre 1990 e 2013 foram analisados. A Venezuela, onde nenhuma política de fortificação foi implementada, foi usada como grupo de controle.	A prevalência de DTN apresentou maior redução no sexo feminino do que no masculino após fortificação com AF (FAF). Antes da FAF no Chile, a prevalência de DTN para mulheres era 1,74 vezes maior que para homens, similar ao que acontece para anencefalia e espinha bífida. Já espinha bífida lombo-sacral e cefalocele não mostraram diferenças significativas. Resultados semelhantes foram observados na Argentina.
Samson *et al*., 2020	Determinar o efeito em 16 semanas da associação de ferro semanal (60mg) em duas doses possíveis (0,4mg ou 2,8mg) de AF em comparação com o placebo nas concentrações de folato eritrocitário em mulheres em idade reprodutiva.	31 mulheres foram randomizadas, observando-se que 110, 110 e 111 foram alocadas nos grupos de 0, 0,4 e 2,8 mg de AF, respectivamente. No geral, 98% dos participantes retornaram para a visita de 16 semanas.	Após 16 semanas de suplementação, a média de folato eritrocitário foi significativamente maior nos grupos que receberam 2,8 mg e 0,4 mg de AF do que 0mg, o grupo de 2,8mg sendo o maior (relação dose-resposta). Após 16 semanas de suplementação, o folato plasmático médio também foi significativamente maior no grupo que recebeu 2,8 mg de AF do que os grupos de 0,4mg e 0mg. A dose semanal recomendada de 2,8 mg de AF, em vez da dose semanal de 0,4mg comumente usada, é mais eficaz no aumento do folato eritrocitário.

RS: Razão sexual estimada; DTN: defeito do tubo neural; AF: ácido fólico; FAF: fortificação com ácido fólico; mg: microgramas. Fonte: Pesquisa própria, 2022

A disposição dos estudos selecionados, no que concerne ao seu desenho metodológico, demonstrou a seguinte constituição: 7 (87,5%) estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados e controlados) e 1 (12,5%) estudo observacional. As publicações contemplaram periódicos diferentes, todos internacionais. Acerca dos países de origem dos artigos, constatou-se que 2 artigos foram realizados na China (25,0%), 2 na Irlanda do Norte (25,0%), 1 na Malásia (12,5%), 1 na Alemanha (12,5%), 1 na Etiópia (12,5%) e 1 estudo multicêntrico no Chile e Argentina (12,5%). Quanto ao idioma das publicações, todos foram redigidos na língua inglesa.

DISCUSSÃO

Apesar de haver a recomendação do uso de ácido fólico globalmente na gestação, a dose ideal para adquirir proteção contra defeitos do tubo neural permanece limitada. A OMS recomenda a dose diária de 2,8mg de ácido fólico, porém a dose de 0,4mg ainda é a que está presente em grande parte dos suplementos utilizados pelas gestantes hodiernamente. Sobre isso, Samson *et al.* (2020) desenvolveram um estudo duplo cego randomizado que concluiu que após 16 semanas com suplementação de ácido fólico, 68% das mulheres no grupo de 2,8mg atingiram folato eritrocitário > 748nmol/L, nível associado a um baixo risco de DTN, em comparação com apenas 8% no grupo de 0,4mg semanal. Enquanto não houve evidência de diferença entre os grupos de 0,4 mg e placebo.

Sabe-se que os países europeus ainda não adotam a suplementação universal de AF nas mulheres que planejam engravidar. Apesar disso, na Alemanha, Obeid *et al.* (2018) analisaram o efeito de duas doses de ácido fólico (400 ou 800µg/dia) no aumento das concentrações de folato eritrocitário em mulheres em idade fértil, objetivando o limite desejável de ≥ 906nmol/L. Após 4 semanas, o grupo de 800µg/dia apresentou melhores resultados do que o grupo de 400µg/dia, havendo considerável influência da dose e do tempo de suplementação nas alterações do folato eritrocitário em comparação com a influência das concentrações basais, valorizando a importância da intervenção.

Para estimar os níveis de concentrações insuficientes de AF plasmático (pf-IT) relacionado à concentração de AF eritrocitário (RBCf-IT), Chen *et al.* (2019) ao

analisarem uma população de mulheres que foram suplementadas por 6 meses com 100µg/dia, perceberam que essa relação foi modificada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), pela metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) e pela baixa concentração de vitamina B12. Os valores que determinam concentrações insuficientes de AF foram mais baixos nas mulheres com anemia e/ou deficiência de vitamina B12. No entanto, não se observou nenhuma mudança substancial na pf-IT mediana estimada após a suplementação de ácido fólico, apenas mudanças moderadas pelo genótipo MTHFR e IMC.

Acerca dos potenciais benefícios para o neurodesenvolvimento da prole decorrentes da suplementação materna de AF (400µg/d até o parto), McNulty *et al.* (2019) investigaram o desempenho cognitivo das crianças até os 7 anos. Após o ajuste para sexo da criança, peso ao nascer, amamentação, idade materna e escolaridade materna, a análise mostrou que crianças nascidas de mães que receberam suplementação tiveram pontuação significativamente maior no raciocínio de palavras em comparação com crianças do grupo placebo. Quando comparado com uma amostra nacionalmente representativa de crianças britânicas aos 7 anos, os escores *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3rd UK edition* (WPPSI-III) foram maiores em crianças de mães suplementadas para quociente de inteligência (QI) verbal, QI de desempenho, linguagem geral e QI de escala completa. Ressalta-se que esses resultados também se repetiram de forma significativa no domínio cognitivo do teste *Bayley's Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition* (BSITD-III).

Como continuação do estudo anterior, Caffrey *et al*. (2021) avaliaram o desempenho cognitivo e o funcionamento cerebral das crianças até os 11 anos, através de magnetoencefalografia (MEG). Os filhos de mães com suplementação em toda a gestação apresentaram maior pontuação em testes de velocidade de processamento e melhores respostas neuronais a uma tarefa de linguagem na avaliação MEG. A banda beta nas crianças foi correlacionada significativamente com as concentrações séricas maternas de folato eritrocitário dosadas com 36 semanas de gestação.

Em virtude desses achados, verificou-se que a suplementação contínua com 400µg/dia de ácido fólico durante a gravidez influencia positivamente o desempenho cognitivo e a função cerebral das crianças até os 11 anos de idade. Além disso, os dois estudos britânicos utilizaram testes padronizados para avaliar o QI das crianças, bem

como a aplicação inédita de imagens cerebrais por MEG. Dessa forma, surgiram novas evidências de um papel específico do ácido fólico pré-natal no processamento semântico da linguagem, além do período inicial necessário para prevenir os DTNs e auxiliar o desenvolvimento neurocognitivo da criança (CAFFREY *et al.*, 2021; McNULTY *et al.*, 2019).

Num estudo sobre o conhecimento de mulheres quanto ao AF, observou-se que quase a totalidade conhecia a substância, entretanto apenas um terço sabia sobre a sua ação na redução de DTNs. Ações educativas, acompanhamento e monitoramento do uso de AF foram fornecidas durante 12 meses, seguida de nova avaliação que resultou em maior adesão das mulheres do grupo intervenção ao uso da suplementação (LIN *et al.*, 2017).

Um estudo realizado na Etiópia entre abortos e partos observou que 56 gestações foram interrompidas devido à presença de DTNs. Notou-se que as mulheres com menor IMC, gravidez planejada, usuárias de AF durante os primeiros três meses após a concepção e mães de bebê do sexo masculino tiveram menor probabilidade de ter filhos com DTNs (GEDEFAW; TEKLU; TADESSE, 2018).

Tendo em vista a maior frequência de DTNs associada a indivíduos do sexo feminino, um estudo realizado na Argentina e no Chile verificou maior redução na prevalência de DTNs no sexo feminino em comparação ao masculino após suplementação com AF. Existem várias hipóteses para explicar tal efeito, como diferenças nas taxas de crescimento e desenvolvimento entre embriões masculinos e femininos; maiores taxas de mortalidade pré-natal em homens; fatores epigenéticos e relacionados à inativação do cromossomo X. Entretanto, nenhuma dessas hipóteses é definitiva visto que se trata de um tema ainda pouco explorado (POLETTA *et al.*, 2018).

Algumas limitações foram encontradas durante a realização dessa revisão, tais como o tamanho das amostras das investigações, a escassez de dados na literatura acerca da prevalência de DTNs de acordo com o sexo, o tempo ideal de acompanhamento das suplementações e as respectivas doses, assim como os instrumentos de medidas das concentrações de ácido fólico antes e após as intervenções. Diante disso, torna-se essencial a elaboração de novos estudos que preencham estas lacunas apontadas como limitações. A partir disso, políticas públicas podem ser estabelecidas, de modo a prevenir e minimizar a carência do ácido fólico e as consequentes malformações do tubo neural.

CONCLUSÃO

A suplementação de ácido fólico na dose de 2,8mg mostrou-se mais eficaz na prevenção de DTNs por meio da elevação do folato eritrocitário. Mesmo assim, a suplementação contínua com 0,4mg de AF durante toda a gravidez apresentou benefícios inéditos para o desenvolvimento neurocognitivo das crianças, como o processamento semântico da linguagem, sugerindo que vale a pena utilizar uma suplementação em dose mais alta.

Observou-se ainda que IMC elevado, deficiências na MTHFR e baixa concentração de vitamina B12 podem ocasionar concentrações insuficientes de AF plasmático, sendo importante avaliar tais aspectos durante a suplementação vitamínica. Ademais, a disseminação de informações acerca dos benefícios da suplementação com AF tornou-se uma estratégia legítima para promover maior adesão entre as mulheres.

REFERÊNCIAS

CAFFREY, A. *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 Med**, v. 19, n. 1, p. 73, 2021.

CHEN, M. Y. *et al.* Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation. **Am J Clin Nutr**, v. 109, n. 5, p. 1452-1461, 2019.

COSTA, N. S. A importância do ácido fólico na gestação. **Res Soc Dev**, v. 10, n. 15, p. e14810152297, 2021.

CUI, M. *et al.* Knowledge and intake of folic acid to prevent neural tube defects among pregnant women in urban China: a cross-sectional study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 21, n. 1, p. 432, 2021.

FOURNIÈRE, B. *et al.* Prevention of neural tube defects by folic acid supplementation: a national population-based study. **Nutrients**., v. 12, n. 10, p. E3170, 2020.

GEDEFAW, A.; TEKLU, S.; TADESSE, B. T. Magnitude of neural tube defects and associated risk factors at three teaching hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. **BioMed Res Int**., v. 2018, p. e4829023, 2018.

LIN, Q. *et al.* A village-based intervention: promoting folic acid use among rural Chinese women. **Nutrients**., v. 9, n. 2, p. 174, 2017.

LINHARES, A. O.; CESAR, J. A. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 22, n. 2, p. 535-542, 2017.

McNULTY, H. *et al.* Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). **BMC Med**., v. 17, n. 1, p. 196, 2019.

MORRIS, J. K. *et al.* Prevention of neural tube defects in Europe: a public health failure. **Front Pediatr**., v. 9, p. 647038, 2021.

OBEID, R, *et al.* The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 µg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. **Eur J Nutr**., v. 57, n. 5, p. 1771-1780, 2018.

POLETTA, F. A. *et al.* Neural tube defects: Sex ratio changes after fortification with folic acid. PLOS ONE, v. 13, n. 3, p. e0193127, 2018.

RAAD, S. E.; ABUALHOMMOS, A. K. Female awareness about the preconception use of folic acid supplements in childbearing age: A cross-sectional study. **Int J Clin Pract**., v. 75, n. 6, p. e14091, 2021.

SAMSON, K. L. I. *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 Glob Health**., v. 5, n. 12, p. e003897, 2020.

SILVA, A. P. N. *et al*. Tratamento clínico da hemorragia pós-parto: uma revisão integrativa. **Res Soc Dev**, v. 10, n. 16, p. e84101623363, 2021.

WILSON, R. D.; O'CONNOR, D. L. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. **Prev Med Rep**, v. 24, p. 101617, 2021.