

A INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO FÓLICO NO PERÍODO GESTACIONAL E IMPACTOS NO TUBO NEURAL E NEURODESENVOLVIMENTO DA CRIANÇA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE INFLUENCE OF FOLIC ACID SUPPLEMENTATION DURING PREGNANCY ON NEURAL TUBE DEVELOPMENT AND CHILD NEURODEVELOPMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW

Alicia Vieira Silva¹
Bruna Grazyella Bertoldo Martins²
Izabella Araujo Morais³

RESUMO: Introdução: A gestação é um período de intensas transformações em que a suplementação com ácido fólico desempenha um papel crucial no desenvolvimento fetal e na prevenção de defeitos do tubo neural. Objetivo: Descrever as repercussões do uso e da ausência de suplementação com ácido fólico na gestação sobre a formação do tubo neural e o neurodesenvolvimento infantil. Métodos: Revisão integrativa fundamentada em buscas nas bases PubMed e BVS (Medline e Lilacs), realizadas em maio de 2026. Foram selecionados 18 artigos científicos dos últimos 10 anos e 4 documentos institucionais. A síntese foi realizada de forma qualitativa e interpretativa. Resultados: O uso periconcepcional de ácido fólico reduz em cerca de 57% a ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN). O fechamento estrutural ocorre até o 28º dia pós-concepção, tornando a reserva prévia de folato determinante para a integridade fetal. Níveis adequados associam-se a melhor QI verbal e redução de 43% no risco de autismo (TEA). Identificou-se que tanto a carência quanto o excesso não metabolizado podem trazer riscos ao desenvolvimento. As limitações das evidências incluem o viés de memória em estudos retrospectivos, a predominância de modelos animais nas análises biológicas, a heterogeneidade nos critérios diagnósticos de TEA e a escassez de estudos longitudinais de longo prazo. O recorte temporal de 10 anos foi uma limitação do processo de revisão. Conclusão: A suplementação precoce é uma medida de proteção indispensável. Como implicações, sugere-se que as políticas públicas foquem na educação pré-concepcional e avaliem a continuidade do uso por toda a gestação para otimizar o pleno potencial funcional e cognitivo da prole.

Palavras-chave: Ácido fólico. Gestação. Tubo neural. Malformações congênitas. Neurodesenvolvimento infantil.

¹ Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário IESB.

² Graduanda em Enfermagem - Centro Universitário IESB.

³ Mestre em ciências e tecnologias em saúde e especialista em gestão em saúde pública/Professora Universitária - Centro Universitário IESB.

ABSTRACT: Introduction: Pregnancy is a period of intense transformations in which folic acid supplementation plays a crucial role in fetal development and the prevention of neural tube defects. Objective: To describe the repercussions of the use and absence of folic acid supplementation during pregnancy on neural tube formation and child neurodevelopment. Methods: Integrative review based on searches conducted in the PubMed and BVS databases (Medline and Lilacs) in May 2026. Eighteen scientific articles published within the last 10 years, along with four institutional documents, were selected. Data synthesis was performed qualitatively and interpretatively. Results: Periconceptional folic acid supplementation reduces the occurrence of neural tube defects (NTDs) by approximately 57%. Structural closure occurs by the 28th day post-conception, making prior folate reserves crucial for fetal integrity. Adequate levels are associated with improved verbal IQ and a 43% reduction in the risk of autism spectrum disorder (ASD). A relationship was identified, where both deficiency and excess of unmetabolized folic acid may pose risks to development. Limitations of the evidence include recall bias in retrospective studies, the predominance of animal models in biological analyses, heterogeneity in ASD diagnostic criteria, and the scarcity of long-term longitudinal studies. The 10-year time frame was also a limitation of the review process. Conclusion: Early supplementation is an essential protective measure. As implications, it is suggested that public policies focus on preconception education and evaluate the continuation of supplementation throughout pregnancy in order to optimize the offspring's full functional and cognitive potential.

Keywords: Folic acid. Pregnancy. Neural tube. Congenital malformations. Child neurodevelopment.

I. INTRODUÇÃO

2

A gestação é um período marcado por diferentes mudanças físicas e emocionais na vida da mulher, além de ser uma fase de grande importância para o desenvolvimento saudável do bebê. Durante esse período, fatores como alimentação, hábitos de vida e suplementação nutricional têm papel fundamental na formação do feto, especialmente do sistema nervoso central. Entre os micronutrientes essenciais, o ácido fólico, também conhecido como vitamina B₉, se destaca por sua ação crucial na prevenção de malformações congênitas, com destaque àquelas relacionadas ao tubo neural (De Sousa et al., 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2015), a suplementação com ácido fólico é indicada para mulheres em idade fértil, devendo ser iniciada preferencialmente dois meses antes da concepção e mantida nos dois primeiros meses de gestação. O ácido fólico, vitamina hidrossolúvel do complexo B, é essencial para a multiplicação celular, síntese do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e formação das proteínas estruturais da hemoglobina. Além disso, atua de forma indispensável na formação adequada do sistema nervoso do bebê, especialmente na formação do tubo neural, que é a estrutura que dará origem ao cérebro e à medula espinhal. A ingestão insuficiente de ácido fólico nessa fase pode resultar em defeitos do tubo neural, como

anencefalia e espinha bífida, condições que comprometem a qualidade de vida da criança e, em casos mais graves, podem levar à inviabilidade da gestação.

O tubo neural se forma nas primeiras semanas de gestação, muitas vezes antes mesmo de a mulher descobrir que está grávida. Por isso, o uso preventivo do ácido fólico é uma medida essencial de saúde pública recomendada por órgãos como o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Além de prevenir malformações, a suplementação adequada desta vitamina está associada ao melhor neurodesenvolvimento, auxiliando no processo de aprendizado, cognição e no desenvolvimento motor da criança ao longo da vida. Por outro lado, a carência desse nutriente pode aumentar o risco de neurodivergências, como dificuldades cognitivas e atrasos no desenvolvimento (Brasil, 2022).

Apesar das evidências científicas sobre os benefícios do ácido fólico, muitas gestantes ainda iniciam a suplementação tardiamente ou não a realizam de forma adequada. Essa situação pode estar relacionada à falta de acompanhamento pré-natal adequado, ao desconhecimento da importância dessa vitamina e a dificuldades no acesso aos serviços de saúde (Brasil, 2025). Diante disso, surge o problema de pesquisa: quais são as repercussões do uso e da ausência de suplementação com ácido fólico no período gestacional sobre o desenvolvimento neurológico e a ocorrência de malformações do tubo neural na criança?

Justifica-se que a relevância deste estudo está em conscientizar profissionais de saúde, gestantes e a sociedade sobre a importância da suplementação de ácido fólico como uma medida simples e eficaz na prevenção de complicações neurológicas e malformações graves. Além disso, o conhecimento acerca dos impactos desse nutriente na saúde da criança contribui para o aprimoramento das estratégias de educação em saúde, o fortalecimento das políticas públicas voltadas à saúde materno-infantil e a redução dos índices de defeitos do tubo neural no Brasil (Brasil, 2017).

Dessa forma, o objetivo geral desta pesquisa é descrever os impactos do uso e do não uso do ácido fólico durante a gestação na formação do tubo neural e no neurodesenvolvimento da criança.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com base em etapas sistematizadas e orientada pelas recomendações do PRISMA 2020 para transparência do

processo de seleção dos estudos, a qual seguiu as etapas baseadas em Dantas (2022), permitindo combinar dados teóricos e empíricos para sintetizar conhecimentos, identificar lacunas e analisar metodologias sobre o tema estudado.

Iniciou-se a primeira etapa, sendo escolhida a temática da suplementação de ácido fólico durante a gestação. Após, desenhou-se a seguinte questão norteadora: quais são as repercussões do uso e da ausência de suplementação com ácido fólico no período gestacional sobre o desenvolvimento neurológico e a ocorrência de malformações do tubo neural na criança? A estratégia utilizada foi PICO, tendo como população (P) o público materno-infantil, considerando mães de todas as idades, no primeiro trimestre da gestação e crianças na primeira infância; como intervenção (I) foi considerada a suplementação de ácido fólico; na comparação (C), não se aplica nesta revisão integrativa, e o desfecho (O) definido foi “analisar os impactos do uso e não uso do ácido fólico durante a gestação para a criança em relação ao neurodesenvolvimento e tubo neural”.

Na segunda etapa, foi criada a estratégia de busca baseada nos descritores do DecsMesh como: "ácido fólico", "gestação", "tubo neural", "malformações congênicas" e "neurodesenvolvimento infantil". Utilizou-se truncamentos e booleanos na estratégia de busca, conforme a seguir: ("folic acid" OR "folate") AND ("neurodevelopmental disorders" OR "neurodevelopment" OR "neural tube defect" OR "brain development" OR "cognitive development" OR "autism spectrum disorder" OR "ASD" OR "intellectual disability") AND (prevent OR protect OR risk reduction). As buscas foram realizadas nas bases BVS (Medline e Lilacs), PubMed, bem como no Website do Ministério da Saúde do Brasil.

Após, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, onde foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, em português, inglês ou espanhol, disponíveis em texto completo e relacionados ao tema. Foram excluídas revisões narrativas e estudos sem relação com desfecho.

Iniciou-se a busca geral nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sem aplicação inicial de filtros, resultando em 672 e 290 achados, respectivamente. Posteriormente, aplicaram-se filtros de tempo (últimos 10 anos), idioma (português, inglês e espanhol) e bases (LILACS e MEDLINE), o que reduziu os resultados para 327 artigos na PubMed e 72 na BVS.

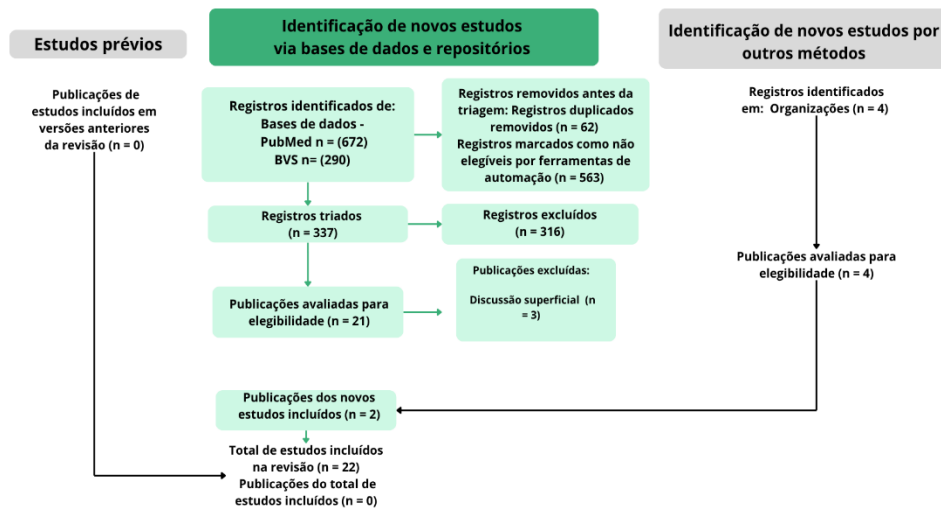
Em seguida, estes resultados foram exportados para a plataforma Rayyan, totalizando 399 achados. Foram excluídos 62 artigos duplicados, permanecendo 337 artigos para triagem inicial. Procedeu-se, então, à leitura dos títulos, resumos e descritores, com uso da ferramenta “duplo cego”, com o objetivo de selecionar os estudos que atendiam aos critérios de inclusão definidos. Durante essa etapa na plataforma, foram avaliados novos critérios, como gestantes que faziam uso de suplementação de ácido fólico ou multivitamínico no período pré-concepção ou durante a gestação; estudos que abordavam a fisiopatologia da deficiência de ácido fólico; e pesquisas que apresentavam resultados sobre defeitos do tubo neural (DTN) ou sobre o neurodesenvolvimento infantil relacionados à suplementação. Foram excluídos os estudos que envolviam crianças ou adultos fora do período gestacional, os que tratavam apenas de farinha fortificada, políticas populacionais ou nutrição alimentar, mesmo que abordassem redução de DTN ou envolvessem folato, bem como aqueles que não mencionaram DTN ou neurodesenvolvimento em gestantes. Após, sobraram o total de 21 artigos selecionados para leitura na íntegra, sendo excluídos artigos com discussões limitadas e pouco contributivas para a análise e selecionados de fato 18 artigos.

5

Ademais, foram incluídos 4 materiais por outros métodos, como documentos oficiais e materiais institucionais para complementar o embasamento científico da introdução e da discussão. Foram selecionadas publicações disponíveis em plataformas oficiais do Ministério da Saúde, Sistema Único de Saúde (SUS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Nesta etapa, incluiu-se o Caderno de Atenção Básica n.º 32: Pré Natal de Baixo risco, por ser o documento norteador das diretrizes de crescimento e desenvolvimento infantil no âmbito da Atenção Primária.

Dessa forma, na discussão, foram utilizados 22 estudos, entre artigos e materiais institucionais selecionados por outros métodos, conforme disposto na Figura 1- Fluxograma PRISMA. A seleção e a extração dos dados foram realizadas com dupla leitura completa por ambos os autores, garantindo o rigor na triagem. As divergências foram resolvidas por consenso, e a síntese das evidências foi feita de forma qualitativa e interpretativa.

Figura 1- Fluxograma PRISMA



Fonte: Prisma 2020 adaptado pelas autoras (2026)

3. RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa foram organizados em quadros, com o objetivo de apresentar de forma clara e sistematizada os principais achados do estudo. Essa estratégia favorece a visualização e a interpretação dos dados, permitindo a rápida identificação das informações mais relevantes.

A seleção final desta revisão integrou 18 artigos científicos publicados entre os anos de 2015 e 2024, além de 4 documentos nacionais institucionais e normativos do Ministério da Saúde, totalizando 22 estudos incluídos e analisados na revisão. Ressalta-se que outras referências foram utilizadas como suporte teórico e metodológico, especialmente na construção da introdução e na descrição das etapas da revisão integrativa, não compondo a amostra final analisada.

Observou-se predominância de estudos internacionais, sendo identificado apenas 1 artigo brasileiro, correspondente a aproximadamente 5,6% dos artigos científicos incluídos. Quanto à distribuição temporal, verificou-se maior concentração de publicações no ano de 2021, representando 27,8% da amostra (n=5). O ano de 2022 correspondeu a 22,2% (n=4), enquanto 2019 representou 16,7% (n=3) das publicações. Os demais anos do intervalo elegível apresentaram menor frequência de estudos. Os resultados evidenciam aumento progressivo do

interesse científico acerca da suplementação de ácido fólico, prevenção dos defeitos do tubo neural e sua relação com o neurodesenvolvimento e transtornos do espectro autista. Os estudos científicos incluídos, em sua maioria revisões sistemáticas e metanálises, demonstram que a suplementação periconcepcional reduz em até 57% a ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN) e em cerca de 43% o risco de transtorno do espectro autista (TEA) (Abate et al., 2024; Liu et al., 2022).

Apesar da consistência dos achados, algumas limitações foram observadas nas evidências analisadas, incluindo o potencial viés de memória presente em estudos retrospectivos, a predominância de modelos animais em parte das análises biológicas, a heterogeneidade dos critérios diagnósticos utilizados para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a escassez de estudos longitudinais de longo prazo. Além disso, o recorte temporal de 10 anos adotado nesta revisão pode ter limitado a inclusão de evidências relevantes publicadas anteriormente ao período estabelecido.

Para melhor compreensão e análise dos estudos incluídos nesta revisão, os artigos foram categorizados em três grupos de acordo com o seu foco principal: a prevenção de DTN; mecanismos fisiopatológicos, biológicos, estado nutricional e fatores associados; e o neurodesenvolvimento e neurodivergência. Esses temas são apresentados nesta sequência durante a discussão. A análise e a categorização de todos os achados foram realizadas por ambos os autores a partir de dupla leitura independente, garantindo a fidedignidade na extração e interpretação dos dados. O qual foram extraídos dados dos artigos: autores, ano, país, tipo de estudo, população, intervenção e principais desfechos.

3.1. Tipo 1: Prevenção de DTN

Este grupo inclui artigos que comprovam a relação direta entre o ácido fólico e a formação do tubo neural, sendo estudos focados na eficácia da suplementação especificamente para evitar malformações como espinha bífida e outros defeitos congênitos.

3.2. Tipo 2: Mecanismos Fisiopatológicos, Biológicos, Estado Nutricional e Fatores Associados

Este grupo reúne pesquisas que investigam os mecanismos relacionados aos defeitos do tubo neural e outras condições envolvidas, o papel do estado nutricional (especialmente o folato) e os fatores biológicos e fisiopatológicos envolvidos. Inclui estudos sobre a deficiência

de folato e suas consequências moleculares, a importância do status de folato materno para o desenvolvimento cerebral e a identificação de fatores associados à insuficiência de folato em populações específicas.

3.3 Tipo 3: Neurodesenvolvimento e Neurodivergência

Este grupo é dedicado a artigos que exploram a relação entre a suplementação materna e o neurodesenvolvimento da prole, com um foco particular em condições como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a paralisia cerebral. Os estudos aqui analisados investigam se a suplementação de ácido fólico durante a gravidez pode influenciar o risco de TEA, o desempenho cognitivo infantil e outras condições do neurodesenvolvimento. Também inclui a análise de fatores genéticos, doenças maternas e outros fatores antenatais associados aos TEA, abordando a complexidade da neurodivergência.

O Quadro 1 reúne os resultados dos artigos selecionados, contemplando: título, autoria e ano de publicação, e categorização. Neste quadro, os artigos foram agrupados por eixos temáticos (Tipos 1, 2 e 3) e listados em ordem cronológica decrescente, priorizando as evidências mais recentes dentro de cada categoria. O Quadro 2 reúne documentos institucionais e normativos, como relatórios, portarias, o Caderno de Atenção Básica nº 32 e materiais formativos. A organização deste segundo quadro também seguiu o critério cronológico decrescente, visando contextualizar as diretrizes e recomendações brasileiras a partir das publicações mais atuais.

Quadro 1- Artigos incluídos

Título	Ano/País	Autores	Categorização	Objetivos
Preconception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defect: An Umbrella Review of Systematic Review and Meta-analysis	2024 (Etiópia)	Abate, B. B. et al.	Tipo 1	Sintetizar evidências sobre a eficácia da suplementação pré-concepcional com ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural.
Periconceptual folic acid use prevents both rare and common	2022 (China/EUA)	Zhou, Y. et al.	Tipo 1	Investigar a eficácia do ácido fólico na

neural tube defects in China				prevenção de subtipos comuns e raros de defeitos do tubo neural (DTN) e sua variação por sexo do bebê.
Folic Acid Supplementation for Pregnant Woman and Those Planning Pregnancy: 2015 Update	2016 (Canadá)	Chitayat, D. et al.	Tipo 1	Analisar a importância da suplementação de ácido fólico em gestantes e mulheres que planejam engravidar, destacando na prevenção de DTN e outras malformações congênitas.
Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects	2021 (Canadá)	Wilson, R. D. et al.	Tipo 1	Revisar as evidências clínicas sobre a suplementação materna de ácido fólico e multivitamínicos para analisar sua eficácia na prevenção de defeitos congênitos e propor abordagens personalizadas de dosagem baseadas no risco metabólico e genético da gestante.
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 than the current practice of 0.4 mg: a randomised controlled trial in Malaysia	2020 (Malásia)	SAMSON, L. I. et al.	Tipo 1	Determinar o efeito de 16 semanas de suplementação semanal de ferro (60 mg) com diferentes doses de ácido fólico (0 mg, 0,4 mg ou 2,8 mg) nas concentrações de folato em eritrócitos de

				mulheres em idade reprodutiva.
Knowledge, attitude and practice of physicians regarding periconceptional folic acid for women at low risk of a neural tube defect affected pregnancy	2021 (Canadá)	MIDA, L. A. et al.	Tipo 1	Avaliar o conhecimento, a atitude e a prática de médicos em relação às recomendações de ingestão de ácido fólico no período periconcepcional e seus desfechos de saúde.
Folate deficiency disturbs PEGio methylation modifications in human spina bifida	2022 (China)	Lu, X. et al.	Tipo 2	Analisar a relação entre a deficiência de folato e o desenvolvimento da espinha bífida, subtipo de DTN.
Red blood cell folate level and associated factors of folate insufficiency among pregnant women attending antenatal care during their first trimester of pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia	2022 (Etiópia)	TEFERA, A. A. et al.	Tipo 2	Analisar os níveis de folato e os fatores determinantes de sua insuficiência em gestantes no primeiro trimestre de pré-natal em Adis Abeba, Etiópia.
The Importance of Maternal Folate Status for Brain Development and Function of Offspring	2019 (Holanda)	Naninck, E. F. G. et al.	Tipo 2	Apresentar uma análise abrangente das evidências disponíveis acerca da relação entre o estado nutricional materno de folato, especialmente no período pré-concepcional e durante a gestação, e seus efeitos sobre o desenvolvimento

				neurológico e cognitivo da prole.
Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge	2021 (Albânia/Itália)	Hoxha, B. et al.	Tipo 3	Sintetizar o conhecimento atual sobre o impacto do ácido fólico no neurodesenvolvimento e sua relação com a etiologia do autismo.
Maternal intake of folate during pregnancy and risk of cerebral palsy in the MOBAND-CP cohort	2022 (Dinamarca/Noruega)	Groot, J. et al.	Tipo 3	Analisar o impacto da suplementação de folato na redução do risco de paralisia cerebral infantil.
Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta:Regression	2021 (China)	Liu, X. et al.	Tipo 3	Investigar as estratégias de suplementação (tempo e dosagem) de ácido fólico como preventivo para o autismo no bebê.
Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis	2019 (Estados Unidos)	Li, M. et al.	Tipo 3	Analisar a relação entre a nutrição pré-concepcional e o risco de transtornos do neurodesenvolvimento, como autismo e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).
Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review	2021 (Brasil)	Sampaio, A. C. et al.	Tipo 3	Avaliar as evidências científicas sobre a suplementação materna de ácido fólico e sua

				possível associação com o Transtorno do Espectro Autista (TEA).
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	2019 (Reino unido/ Irlanda do Norte)	McNulty, H. et al.	Tipo 3	Avaliar os benefícios da suplementação de ácido fólico após o primeiro trimestre de gestação no desempenho cognitivo infantil.
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	2018 (Israel)	LEVINE, S. Z. et al.	Tipo 3	Identificar as associações entre o uso materno de ácido fólico e suplementos multivitamínicos antes e durante a gravidez e o risco de TEA na prole.
Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD)	2016 (Israel)	Ornoy, A. et al.	Tipo 3	Resumir síndromes genéticas e doenças maternas associadas ao TEA.
Consumo de ácido fólico no embarazo y reducción del riesgo de trastornos del espectro autista	2015 (Colômbia)	Rangel-Rivera, D. A. et al.	Tipo 3	Avaliar a relação entre a suplementação de ácido fólico na diminuição do risco do TEA.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Quadro 2- Documentos institucionais e normativos selecionados

Ano	Instituição/Órgão	Documento	Objetivo
2018	Ministério da Saúde Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema	Relatório de recomendação nº 377-Ácido fólico 400 mcg em associação à vitamina E	Avaliar a incorporação do ácido fólico associado à vitamina E para prevenção de defeitos do tubo neural

	Único de Saúde (CONITEC)		em mulheres em idade fértil.
2013	Ministério da Saúde	Manual de Condutas Gerais do Programa Nacional de Suplementação de Ferro	Prevenir a anemia ferropriva em crianças, gestantes e mulheres no pós-parto por meio da suplementação profilática de ferro.
2012	Ministério da Saúde	Caderno de Atenção Básica nº 32: Pré Natal de Baixo risco	Garantir o acompanhamento qualificado da gestante, promovendo a saúde da mãe e do bebê, prevenindo riscos e assegurando um parto e nascimento saudáveis.
2011	Ministério da Saúde	Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN)	Melhorar as condições de saúde da população mediante a promoção de práticas alimentares saudáveis.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

4. DISCUSSÃO

4.1. Prevenção dos defeitos no tubo neural

Os defeitos do tubo neural são malformações congênitas que acometem o sistema nervoso central, especificamente o cérebro e a medula espinhal, causado por uma falha no momento de fechamento dessa estrutura durante o início da vida embrionária, podendo causar danos irreversíveis, levando a óbito ou a possíveis neurodivergências. Esse processo de fechamento é extremamente precoce e sensível, completando-se até o 28º dia após a concepção. Em outras palavras, muitas vezes, a estrutura neurológica básica do feto termina antes mesmo de a mulher confirmar que está grávida, por isso, ter níveis adequados de folato antes da gravidez é essencial para a saúde do embrião (Chitayat et al., 2016; Zhou et al., 2022). Morte

fetal, sequelas motoras e cognitivas permanentes são consequências frequentes dos exemplos mais comuns dessas patologias, como anencefalia, espinha bífida e encefalocele (Zhou et al., 2022; Abate et al., 2024).

O ácido fólico (AF) é essencial para prevenir essas patologias, além de atuar nos processos de divisão celular e replicação do DNA. Assim, há um risco aumentado de falhas no fechamento estrutural quando seus níveis estão inadequados, porque o desenvolvimento das células pode ser prejudicado (Abate et al., 2024). Observa-se que a suplementação pré-natal está associada a uma redução global de cerca de 57% na ocorrência de DTN. Em locais com alta prevalência, como em certas regiões da China, o uso periconcepcional de AF preveniu totalmente tipos raros de DTN, como a craniorraquisquise e a iniencefalia, além de reduzir a prevalência de espinha bífida em até 78% (Zhou et al., 2022). Isso sugere que o folato minimiza a frequência e a gravidade das lesões (Zhou et al., 2022).

Sobre as recomendações de dosagem, nota-se um consenso de que as necessidades variam de acordo com o perfil metabólico e clínico da gestante. Para mulheres consideradas de baixo risco, a orientação padrão indica consumo diário de 0,4 mg (400 µg) de ácido fólico até o final da gestação, devendo ser iniciado preferencialmente de dois a três meses antes da concepção (Wilson; O' Connor, 2021; Chitayat et al., 2016). Importante ressaltar que o tempo de início da suplementação é tão determinante quanto a dose, buscando garantir que as reservas de folato nos eritrócitos alcancem níveis protetores antes do período crítico de 28 dias (Wilson; O' Connor, 2021). Dependendo da história clínica da gestante, alguns ajustes na dose poderão ser pensados, podem ser necessários o aumento da dose de 0,8-5 mg diários durante o período periconcepcional para superar as dificuldades de absorção, tendo em vista que o folato tem redução naturalmente de absorção em pacientes com obesidade, que fazem uso de medicações antiepilépticos, uso prolongado de anticoncepcionais e histórico de gestação com DTN (Abate, B. B. et al; 2024).

A gravidez não planejada representa uma parcela significativa dos casos e fazem com que o uso do AF não ocorra no período ideal, sendo um tópico importante a ser considerado. Com isso, a ciência tem avaliado estratégias de suplementação intermitente para mulheres em idade fértil, como o uso semanal de 2,8 mg de ácido fólico, que demonstrou ser mais eficaz do que a dose de 0,4 mg semanal para elevar os níveis de folato no sangue (Samson et al., 2020). Esse achado é muito importante para as políticas públicas, porque sugere que suplementos com doses maiores podem servir como uma "rede de segurança" para mulheres que não mantêm o

hábito da ingestão diária, reduzindo a vulnerabilidade do feto em concepções acidentais (Samson et al., 2020).

Contudo, ainda existem dificuldades para aplicar essas evidências na prática. É essencial reforçar a conduta dos profissionais da saúde quanto à orientação da dosagem exata da suplementação de acordo com o risco individual da gestante, e o mercado farmacêutico deve se atentar sobre a frequente produção de suplementos pré-natais com doses de 1000 μg ou mais, o que excede o necessário para mulheres de baixo risco (Mida et al., 2021). Ou seja, a educação continuada de profissionais e promoção dos conhecimentos para a população deve ser trabalhada para que os efeitos preventivos sejam concretizados (Mida et al., 2021).

No Brasil, a suplementação de ácido fólico faz parte do programa de pré-natal, e todas as gestantes são incentivadas a tomar, sendo recomendada a ingestão de 400 mcg (0,4 mg por dia). Essa recomendação foi institucionalizada pelo Ministério da Saúde pelas políticas públicas de alimentação e nutrição, especialmente por meio do Programa Nacional de Suplementação de Ferro e da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), conforme estabelecido em normativas oficiais (Brasil, 2018). De acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2018), a suplementação deve ser iniciada, preferencialmente, pelo menos 30 dias antes da concepção e mantida durante toda a gestação, com o objetivo de prevenir defeitos do tubo neural e reduzir o risco de anemia materna. Além disso, segundo o Ministério da Saúde (2018), os suplementos de ácido fólico devem estar disponíveis gratuitamente nas Unidades Básicas de Saúde de todo o país, garantindo o acesso à população.

O Caderno de Atenção Básica: Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco também reforça a importância do acompanhamento pré-natal na Atenção Primária à Saúde, destacando ações preventivas e educativas voltadas à promoção da saúde materno-infantil, incluindo a orientação sobre suplementação de micronutrientes durante a gestação (Brasil, 2012). Por fim, as repercussões da suplementação vão além da anatomia básica do feto, já que impacta amplamente no neurodesenvolvimento infantil e assuntos a serem explorados posteriormente. Ao unificar os dados deste primeiro grupo, interpreta-se que a eficácia do ácido fólico é um consenso consolidado, mas a aplicação prática ainda encontra obstáculos no comportamento das pacientes e no tempo de intervenção. (Abate et al., 2024; Zhou et al., 2022; Chitayat et al., 2016; Wilson et al., 2021; Samson et al., 2020; Mida et al., 2021).

Uma limitação central das evidências é que muitos resultados dependem do que as mulheres contam sobre o passado. Ou seja, existe um viés de memória, pois é difícil para a

gestante lembrar com precisão se tomou a dose certa ou o dia exato em que começou o tratamento. Sobre o processo desta revisão, o limite de 10 anos nas buscas pode ter deixado de fora ensaios clássicos que ainda sustentam as condutas atuais. Na prática, isso sinaliza que o foco das políticas de saúde não deve ser apenas entregar o suplemento, mas educar a mulher para que ela inicie o uso preferencialmente três meses antes de planejar a gravidez, garantindo as reservas de folato.

4.2 Mecanismos Fisiopatológicos, Biológicos, Estado Nutricional e Fatores Associados.

O folato (vitamina B₉) faz parte das vitaminas do complexo B, é um micronutriente essencial, hidrossolúvel e participa de processos celulares. Vem da palavra latina folium, que se traduz como "folha", e é encontrado naturalmente em vegetais de folhas verdes (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019). Como o organismo humano não é capaz de sintetizá-lo por conta própria, a manutenção de níveis adequados requer ingestão dietética ao longo da vida (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019). Fisiologicamente, o folato é indispensável para a biossíntese de nucleotídeos de purina e pirimidina, assim, é um elemento crucial para a síntese de DNA e para a divisão celular, ou seja, sem folato, há maior chance de dificuldade de crescimento e renovação de tecidos saudáveis (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019).

16

Durante a gestação, essa importância é aumentada, uma vez que as necessidades maternas aumentam de cinco a dez vezes para possibilitar o crescimento dos tecidos da mãe e o desenvolvimento fetal (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019). Nesse período, o embrião depende do suprimento materno, que é entregue pela placenta por meio de uma transferência ativa para os vasos fetais realizada por transportadores de folato polarizados (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019).

Além disso, o folato também participa da regulação dos genes, ajudando a controlar quais funções serão ativadas no organismo. Isso ocorre, pois fornece grupos metil para a formação da S-adenosilmetionina (SAM), substância importante nesse processo, influenciando o desenvolvimento do cérebro e o funcionamento dos neurotransmissores, relacionados às emoções e aos processos cognitivos (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019). Alterações na expressão gênica e metilação ocorrem na deficiência de folato. Por exemplo, a espinha bífida interrompe a regulação de genes envolvidos no desenvolvimento embrionário e, portanto, o fechamento do tubo neural (Lu et al., 2022). Tais descobertas corroboram que níveis insuficientes de folato impedem o crescimento normal do sistema nervoso fetal (Lu et al., 2022).

A nutrição materna, bem como a assistência à saúde influenciam na manutenção de níveis protetivos de folato. A ingestão regular de vegetais folhosos verdes, por exemplo, é um determinante positivo e independente para manter os níveis adequados de folato no sangue (Tefera et al., 2022). Entretanto, em muitos cenários, a ausência de ampla divulgação, como políticas de fortificação obrigatória de alimentos, e a falta de suplementação periconcepcional resultam em uma alta prevalência de mulheres com níveis de folato insuficientes para prevenir DTN no início do primeiro trimestre (Tefera et al., 2022). Reforça-se que o início da suplementação antes da concepção está associado a um melhor crescimento de estruturas cerebrais como o cerebelo, comparado ao início tardio após a descoberta da gravidez (Naninck; Stijger; Brouwer -Brolsma, 2019).

A comparação entre o uso e o não uso de ácido fólico torna-se clara ao observar que a suplementação periconcepcional pode reduzir em até 70% a incidência de defeitos estruturais graves, como anencefalia e meningocele (Lu et al., 2022). Em suma, o folato regula tanto a integridade física do tubo neural quanto a saúde mental futura. Enquanto a suplementação garante a plasticidade epigenética e o suporte metabólico para o neurodesenvolvimento, sua insuficiência ou ausência aumenta a vulnerabilidade e maior risco de atrasos psicomotores e distúrbios comportamentais na criança (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019; Lu et al., 2022).

17

Nesse sentido, a interpretação dos mecanismos do grupo tipo 2 mostra que os DTN não acontecem por acaso, mas por uma falha química na construção do corpo do bebê. Contudo, uma limitação importante é que grande parte desses testes foi feita apenas em modelos animais. Dessa forma, é preciso cautela na aplicação direta desses resultados, já que o metabolismo humano pode reagir de um jeito diferente ao desequilíbrio nutricional. Outra dificuldade encontrada durante o processo de revisão foi que os estudos não padronizam os exames; alguns medem o folato no sangue e outros nas células vermelhas, o que dificulta uma comparação exata do nível de deficiência real. Para o futuro, as implicações sugerem que a medicina utilize dosagens de precisão para ajustar a quantidade de vitamina para cada mulher, conforme o risco que o organismo dela apresenta de forma individual. (Lu et al., 2022; Tefera et al., 2022; Naninck et al., 2019).

4.3 Neurodesenvolvimento e Neurodivergência

O neurodesenvolvimento é um processo biológico dinamicamente organizado que abrange a proliferação neuronal, migração, diferenciação, sinaptogênese e mielinização (Rangel-Rivera; Osma-Zambrano, 2015; LI et al., 2019). O ácido fólico contribui para o funcionamento e a estrutura do cérebro do feto, atuando durante toda a gestação, não apenas no fechamento do tubo neural (McNulty et al., 2019). De acordo com o ensaio clínico FASSTT, o uso de 400 µg/dia além do primeiro trimestre é benéfico para o desenvolvimento cognitivo, resultando em crianças de 3 a 7 anos com melhores pontuações em testes de Quociente de Inteligência (QI) verbal e raciocínio (McNulty et al., 2019). A influência do folato estende-se para o desenvolvimento funcional do cérebro da criança ao longo da infância. Ele é necessário para sintetizar neurotransmissores, como serotonina e catecolaminas, além de ser indispensável para formar a mielina, que garante a condução eficiente dos impulsos nervosos. A falta de folato durante a gestação tem sido relacionada a um maior risco de problemas emocionais, hiperatividade e dificuldades de relacionamento social em crianças de idade escolar (Naninck; Stijger; Brouwer-Brolsma, 2019; Lu et al., 2022).

Além disso, dados do coorte MOBAND-CP (amplo estudo populacional que integrou dados de nascimento da Dinamarca e Noruega) mostram que a ingestão adequada de folato, inclusive no meio da gestação, está associada a um menor risco de paralisia cerebral, especialmente em subtipos com menor comprometimento motor (Groot et al., 2022). Já o uso adequado da suplementação demonstra benefícios claros no desempenho cognitivo e estrutural. Crianças cujas mães mantiveram níveis adequados de folato na gestação apresentam melhores resultados em testes de comunicação, habilidades verbais e competência social (Naninck; Stijger; Brouwer -Brolsma, 2019).

A insuficiência de folato pode causar atrasos no desenvolvimento motor, deficiências de linguagem e uma maior predisposição ao transtorno do espectro autista (TEA) (Rangel-Rivera; Osma-Zambrano, 2015). Meta-análises demonstram a tendência de diminuir cerca de 43% o risco de diagnósticos de autismo ao seguir as recomendações de dose e início do uso pela gestante (Hoxha et al., 2021; Liu et al., 2022). O mecanismo envolve a metilação do DNA de genes específicos, como o IGF2, que pode estar relacionado a transtornos do neurodesenvolvimento (Li et al., 2019). Além disso, a dificuldade de metabolizar ou transportar o folato, seja pela presença de autoanticorpos contra o receptor de folato alfa (FRAAs), seja por variações no gene

MTHFR 677C>T, por exemplo, podem diminuir a disponibilidade de nutrientes para o cérebro do feto, podendo levar à neurodiversidade (HOXHA et al., 2021; Liu et al., 2022).

É importante ressaltar que a origem do TEA e de outras neurodivergências é baseada em diversos fatores, não sendo determinada só pela vitamina, envolvendo também predisposições genéticas e fatores ambientais, como a inflamação materna e exposição a poluentes (Hoxha et al., 2021; Ornoy Weinstein-Fudim; Ergaz, 2016). Ademais, a literatura também ressalta uma relação em formato de "U", onde tanto a carência quanto o excesso de ácido fólico não metabolizado no sangue materno podem estar associados a riscos aumentados de TEA, sugerindo que o equilíbrio da dose é o que de fato protege (Liu et al., 2022; Sampaio et al., 2021). Portanto, a suplementação atua como um fator protetor modificável, sem desconsiderar que o estresse oxidativo e a disfunção das mitocôndrias também exercem papéis críticos no desenvolvimento neurológico infantil, reforçando que o folato é usado para somar na prevenção, não para agir sozinho (Hoxha et al., 2021; Rangel Rivera; Osma- Zambrano, 2015).

Diante disso, os estudos do grupo tipo 3 trazem uma interpretação que vão além da estrutura física, sugerindo que o uso contínuo da vitamina após o primeiro trimestre traz benefícios reais para o desempenho intelectual da criança. Uma limitação das evidências encontradas é a grande diferença entre os critérios de diagnóstico; como a avaliação do autismo varia muito entre centros médicos, os números de eficácia podem oscilar.

19

No que diz respeito ao processo desta revisão, notou-se a falta de estudos longitudinais que acompanhassem as crianças por períodos muito longos, como 10 ou 15 anos, para observar o efeito real na vida adulta. Isso traz uma implicação clínica importante, em que as recomendações podem mudar para que a gestante mantenha a suplementação por toda a gravidez, focando no potencial mental do filho a longo prazo e não apenas na formação básica das primeiras semanas.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo mostram que o ácido fólico é importante tanto para a integridade física do feto, prevenindo malformações graves como anencefalia e espinha bífida, quanto para a regulação da função cognitiva e comportamental da criança. A síntese dos resultados indica que a fase de maior proteção é extremamente precoce, muitas vezes antes da confirmação da gravidez, e que seus benefícios persistem por toda a gestação, influenciando em habilidades de comunicação, linguagem e menor riscos de transtornos como o autismo.

Os resultados respondem diretamente à pergunta norteadora ao evidenciar que o uso adequado da suplementação garante o suporte metabólico necessário para a divisão celular e o fechamento do tubo neural, enquanto sua ausência aumenta significativamente a vulnerabilidade a atrasos psicomotores e defeitos estruturais irreversíveis, sendo o folato um fator de proteção modificável indispensável para o desenvolvimento neurológico.

As pesquisadoras conceberam o estudo e realizaram a busca e análise dos dados, sob condução da orientadora, com revisão e aprovação final do manuscrito por todas as envolvidas. Declara-se a inexistência de conflitos de interesse de natureza financeira ou pessoal que influenciam os resultados apresentados. Esta pesquisa não contou com apoio financeiro externo, tendo apenas custos editoriais e de publicação assumidos pelas autoras.

Recomenda-se intensificar a capacitação dos profissionais de saúde e as estratégias de educação em saúde voltadas às mulheres em idade fértil, com ênfase no início oportuno da suplementação. Destaca-se ainda a necessidade de fortalecimento das políticas públicas, que devem avançar para além da simples oferta do suplemento, incorporando abordagens que garantam o uso contínuo e adequado, especialmente diante da elevada ocorrência de gestações não planejadas. Nesse contexto, a suplementação intermitente surge como uma estratégia potencial para ampliação da cobertura e redução de riscos, desde que acompanhada por monitoramento e avaliação profissional.

20

O estudo enfatiza a importância da suplementação de ácido fólico, seu efeito benéfico na prevenção de malformações e outros efeitos adversos é crucial para minimizar a morbidade infantil e melhorar a saúde materna e infantil no Brasil. Conclui-se que o ácido fólico constitui um dos principais fatores de proteção modificáveis no período gestacional, sendo sua adequada utilização determinante não apenas para a formação estrutural do sistema nervoso, mas também para o pleno potencial de desenvolvimento da criança ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

ABATE, B. B. et al. Preconception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defect: An Umbrella Review of Systematic Review and Meta-analysis. *Neuroepidemiology*, v. 59, n. 4, p. 412-425, 2024. Acesso em: 30 mar. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Educação em saúde. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/educacao-em-saude-22/>. Acesso em: 20 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. O ácido fólico pode prevenir? Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/anomalias-congenitas/faq/faq/o-acido-folico-pode-prevenir>. Acesso em: 20 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pré-natal. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/gravidez/pre-natal>. Acesso em: 20 set. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Uso do ácido fólico e vitamina E na prevenção do defeito do tubo neural: relatório de recomendação. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_acidofolico-vitaminae-dtn-fol.pdf. Acesso em: 05 maio 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. 1. ed. rev. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2012. 318 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 32). Disponível em: Biblioteca Virtual em Saúde. Acesso em: 09 maio 2026.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE ATENÇÃO PRIMÁRIA. Como utilizar o ácido fólico no período gestacional? Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/como-utilizar-o-acido-folico-no-periodo-gestacional/>. Acesso em: 19 set. 2025.

CHITAYAT, D. et al. Folic Acid Supplementation for Pregnant Woman and Those Planning Pregnancy: 2015 Update. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 56, n. 2, p. 170-175, 2016. Acesso em: 30 mar. 2026.

DANTAS, H. L. de L. et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien*, v. 12, n. 37, p. 334-345, 2022. Disponível em: <https://recien.com.br/index.php/Recien/article/view/575>. Acesso em: 04 set. 2025.

GROOT, J. et al. Maternal intake of folate during pregnancy and risk of cerebral palsy in the MOBAND-CP cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 115, n. 2, p. 397-406, 2022. Acesso em: 13 abr. 2026.

HOXHA, B. et al. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. *Cells*, v. 10, n. 8, p. 1976, 2021. Acesso em: 13 abr. 2026.

LEVINE, S. Z. et al. 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. *JAMA Psychiatry*, v. 75, n. 2, p. 176-184, 2018. Acesso em: 14 abr. 2026.

LI, M. et al. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v. 11, n. 7, p. 1628, 2019. Acesso em: 15 abr. 2026.

LIU, X. et al. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-Regression. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 52, n. 2, p. 522-539, 2022. Acesso em: 16 abr. 2026.

LU, X. et al. Folate deficiency disturbs PEG10 methylation modifications in human spina bifida. *Pediatric Research*, v. 92, p. 987-994, 2022. Acesso em: 05 abr. 2026.

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 Medicine*, v. 17, n. 196, 2019. Acesso em: 17 abr. 2026.

MIDA, L. A. et al. Knowledge, attitude and practice of physicians regarding periconceptional folic acid for women at low risk of a neural tube defect affected pregnancy. *Preventive Medicine Reports*, v. 22, 101327, 2021. Acesso em: 30 mar. 2026.

NANINCK, E. F. G.; STIJGER, P. C.; BROUWER-BROLSMA, E. M. The Importance of Maternal Folate Status for Brain Development and Function of Offspring. *Advances in Nutrition*, v. 10, n. 3, p. 502-519, 2019. Acesso em: 05 abr. 2026.

ORNOY, A.; WEINSTEIN-FUDIM, L.; ERGAZ, Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Frontiers in Neuroscience*, v. 10, art. 316, 2016. Acesso em: 13 abr. 2026.

PAGE, Matthew J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 31, n. 2, e2022107, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/PTjcKVtFcqzR7c8WtqbmHfb/>. Acesso em: 09 maio 2026.

RANGEL-RIVERA, D. A.; OSMA-ZAMBRANO, S. E. Consumo de ácido fólico no embarazo y reducción del riesgo de transtornos del espectro autista. *Médicas UIS*, v. 28, n. 3, p. 327-336, 2015. Acesso em: 18 abr. 2026.

SAMPAIO, A. C. et al. Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43, n. 10, p. 775-781, 2021. Acesso em: 17 abr. 2026.

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 Global Health*, v. 5, e003897, 2020. Acesso em: 29 mar. 2026.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA ALBERT EINSTEIN. Ácido fólico e gestação. Einstein (São Paulo). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2025.

SOUSA, Mayanne Fernanda de; LÊDO, Julia Pedrosa Gonçalves Tavares; NASCIMENTO, Ewerton Lenildo de Almeida; SILVA, Roseane Bezerra da; KLAHR, Patrícia da Silva. Nutrição gestacional e suas influências no neurodesenvolvimento fetal: uma revisão integrativa. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, Canoas, v. 9, n. 3, 2020. Disponível em: https://revistas.unilasalle.edu.br/index.php/saude_desenvolvimento/article/view/7856. Acesso em: 20 set. 2025.

TEFERA, A. A. et al. Red blood cell folate level and associated factors of folate insufficiency among pregnant women attending antenatal care during their first trimester of pregnancy in Addis Ababa, Ethiopia. *SAGE Open Medicine*, v. 10, p. 1-8, 2022. Acesso em: 02 abr. 2026.

WILSON, R. D. et al. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Preventive Medicine Reports*, v. 24, 101617, 2021. Acesso em: 30 mar. 2026.

ZHOU, Y. et al. Periconceptional folic acid use prevents both rare and common neural tube defects in China. *Birth Defects Research*, v. 114, n. 5-6, p. 184-196, 2022. Acesso em: 31 mar. 2026.