

Influência da suplementação de ácido fólico ao nível da díade mãe/filho: uma revisão integrativa

| **Helena Alexandra da Silva Ildefonso**

Unidade de Saúde Familiar - Matriz, Portugal

| **Raquel Filipa Fernandes Domingos**

Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, Portugal

| **Ana Maria Aguiar Frias**

Universidade de Évora, CHRC, Portugal

RESUMO

As evidências apontam para a importância de uma nutrição adequada na prevenção de desequilíbrios nutricionais antes e durante a gravidez, nomeadamente, ao nível da suplementação de ácido fólico. A sua ausência, deficiência ou até mesmo excesso pode desencadear alterações/malformações ao nível fetal e materno. **Objetivo:** Analisar a influência da suplementação de ácido fólico ao nível materno e no desenvolvimento do embrião/feto. **Metodologia:** Recorreu-se a uma Revisão Integrativa da Literatura, nas bases de dados *National Library of Medicine - Pubmed, CINAHL Complete, Medline Complete e Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive Edition (EBSCOHost web)*, utilizando como auxiliar de construção a metodologia PICO. **Resultados:** Da literatura analisada pôde aferir-se o efeito preventivo que o ácido fólico exerce na mulher, desde a fase pré concecional até ao nascimento do filho, na redução do risco de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, mas também de patologias associadas ao desenvolvimento físico e neuropsicológico da criança, como defeitos ao nível do tubo neural, transtornos do espectro do autismo, entre outros. **Conclusão:** A suplementação com ácido fólico numa fase precoce, assim como a prática de uma correta nutrição, potenciam o desenvolvimento de uma gestação de sucesso, levando à redução da morbilidade e mortalidade materno-fetal. A aposta na otimização da atuação dos profissionais de saúde, numa perspetiva preventiva/interventiva na área pré-concepcional/saúde materna poderão trazer inúmeros benefícios para a díade.

Palavras-chave: Ácido Fólico, Gravidez, Nutrição, Periconcepcional, Vitaminas.

■ INTRODUÇÃO

A gestação é uma fase crítica da vida da mulher trazendo implicações a nível funcional, metabólico, físico, emocional, comportamental e nutricional necessárias para uma boa evolução da gravidez (CARREIRO, 2018). O estado nutricional da mulher antes da gravidez vai condicionar o bem-estar e a qualidade de vida da mãe e dos filhos, sabendo-se hoje que as opções alimentares da mãe poderão refletir-se nas gerações futuras.

Dos inúmeros fatores que podem ter influência ao nível da expressão dos genes, aqueles que poderão ser mais facilmente controlados são os que estão relacionados com a alimentação e nutrição (CARREIRO, 2018). Uma ingestão inadequada de multinutrientes, nomeadamente de ácido fólico, poderá potenciar defeitos congénitos ao nível do tubo neural, cardíacos e fenda palatina (LÓPEZ *et al.*, 2017).

Sabe-se hoje que, quando se inicia a suplementação de ácido fólico na fase pré concecional até aos primeiros meses de gestação, diminui a mortalidade e morbidade neonatal levando, indiretamente, a um alívio em termos do peso económico do sistema de saúde (KONDO *et al.*, 2017).

■ METODOLOGIA

Tipo de estudo

Este artigo segue as orientações definidas para a elaboração de uma revisão integrativa da literatura, baseada em 6 passos: identificação do tema e definição da pergunta de pesquisa, definição dos critérios de inclusão/exclusão do estudo, pesquisa de literatura, seleção dos artigos e recolha de dados, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, síntese dos dados, avaliação da qualidade das evidências, análise e interpretação dos resultados. (GALVÃO *et al.*, 2008).

Questão de partida e estratégia de recolha de dados

A questão de investigação, “Quais os efeitos da toma de ácido fólico ao nível materno fetal?”, foi definida com base na metodologia PICO (DONATO; DONATO, 2019). Ainda com base na mesma orientação apresenta-se, de seguida, a descrição das componentes da questão de investigação, na tabela 1.

Tabela 1. Componentes da questão de investigação.

ACRÔNIMO E DESCRIÇÃO	COMPONENTES DA QUESTÃO
População	Mulheres grávidas
Intervenção	Suplementação de ácido fólico na gravidez
Comparações das intervenções	Comparação entre grupos de grávidas que fazem a suplementação de ácido fólico e grupos que não o tomam.
Outcomes (resultados intermediários e finais)	A suplementação de ácido fólico (usado isoladamente ou em complexos multivitamínicos) seja ao nível da dosagem ou do seu efeito, exerce uma ação direta ou indireta na redução dos riscos de ocorrência de inúmeras patologias fetais.
Desenho dos estudos	Quantitativos e randomizados

Fonte: Elaborado pelas autoras.

A revisão integrativa foi obtida através dos motores de busca: *National Library of Medicine - Pubmed (PMC - NCB)*, em 18 de Novembro de 2021, *CINAHL Complete*, *Medline Complete* e *Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive Edition (EBSCOHost web)*, em 9 de Novembro do mesmo ano.

Para obter os artigos referentes à pesquisa foram utilizadas palavras-chave através dos descritores controlados *MeSH (Medical Subject Headings)*, *DeCS (Descritores em Ciências da Saúde)* e descritores não controlados (palavras textuais e sinónimos). De seguida, esses descritores foram combinados com delimitadores de pesquisa, como é o caso dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Foram ainda definidos outros limitadores de pesquisa, tais como: a data da publicação entre os anos de 2016-2021, escritos em português, espanhol ou inglês e com acesso a texto integral.

Critérios de inclusão e exclusão

A definição dos critérios de inclusão e exclusão é de extrema importância, uma vez que direciona o nosso estudo, para que o objetivo pretendido seja alcançado, visto que um elevado número de estudos pode não permitir a construção da revisão.

O processo de inclusão e exclusão dos artigos para o estudo, deve ser claro e perceptível, visto que a representação da amostra é tida como um indicador de qualidade, fiabilidade e profundidade (DONATO; DONATO, 2019).

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios	Inclusão	Exclusão
População	Mulheres grávidas/fetos	Estudos baseados em experiências em animais
Intervenção	Suplementação de ácido fólico na gravidez	_____
Contexto	Comunidade	_____
Outcomes	Foram selecionados os estudos que apresentaram resultados concretos, bem definidos, acerca da influência do ácido fólico no bem-estar materno e desenvolvimento fetal. Selecionamos os estudos que, após avaliação, apresentavam a classificação de Alta ou Moderada evidência no Sistema GRADE.	Artigos cujos resultados eram dúbios. Foram retirados todos os estudos que, após avaliação, apresentaram uma classificação menor no Sistema de GRADE.
Tempo	2016-2021	<2016

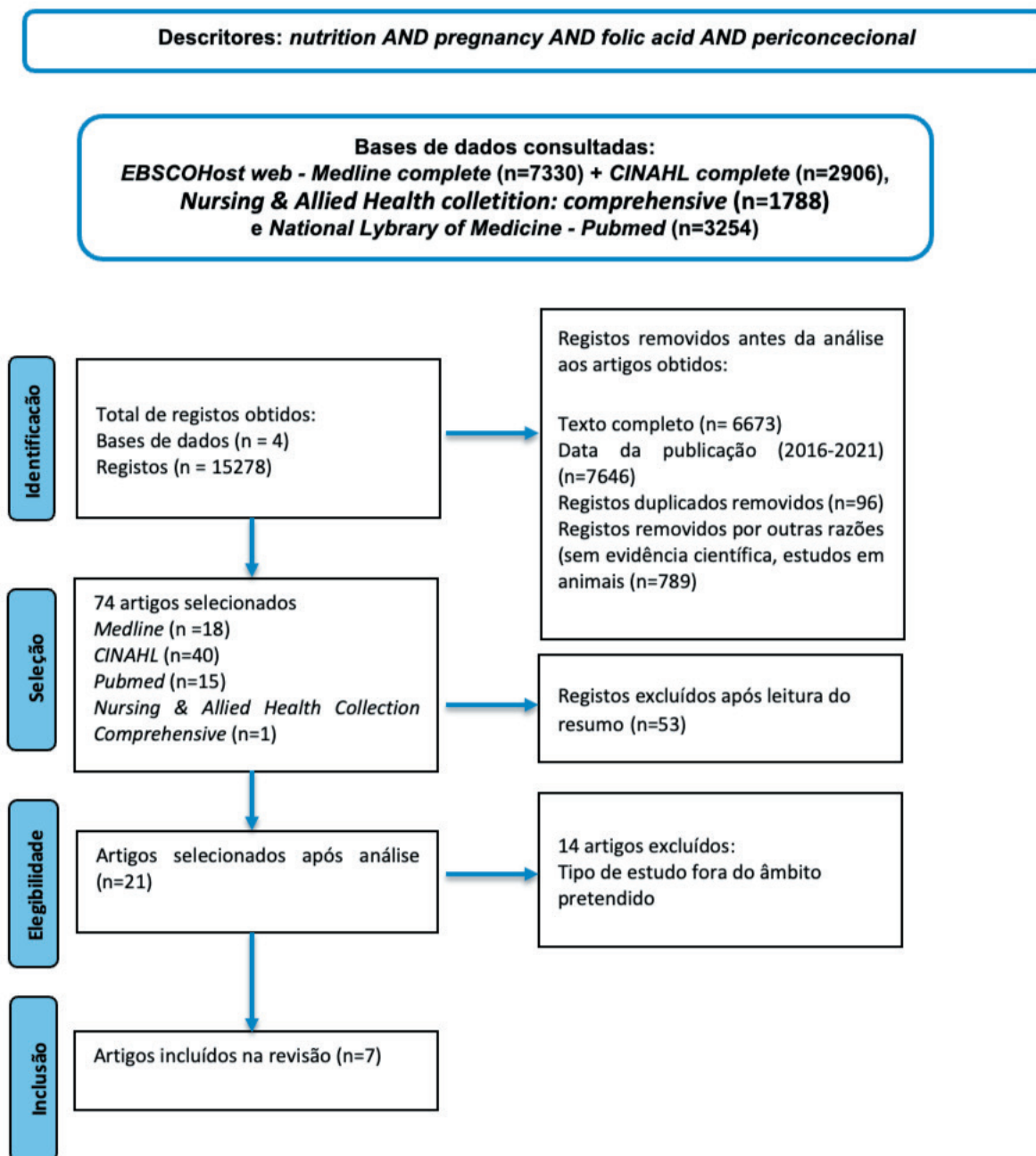
Fonte: Elaborada pelas autoras.

Extração de dados e avaliação da qualidade

A extração dos dados foi feita por duas revisoras de forma independente, tendo sido posteriormente analisadas em conjunto. Foi primordial determinar o nível de evidência de cada um dos artigos, selecionados para o estudo. Para comprovar esse nível e a qualidade dos artigos selecionados, foram utilizadas as grelhas de *The Joanna Briggs Institute*, sendo que para que os estudos fossem incluídos nesta revisão, foram considerados aqueles que preencheram pelo menos 50% dos itens contidos na respectiva grelha de avaliação.

Relativamente à forma como foram selecionados os artigos apresenta-se um diagrama, elaborado conforme recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses statement*) (PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et. al.*, 2021).

Figura 1. Diagrama PRISMA dos estudos identificados, incluídos e excluídos através de bases de dados.



Fonte: Elaborado pelas autoras.

Da literatura examinada foram selecionados 7 artigos que se consideram irem ao encontro da questão de investigação. Optou-se por apresentá-los em tabelas no sentido de facilitar a sua análise/interpretação.

Tabela 3. Literatura Examinada.

Artigo 1/ano: "Effects of prenatal micronutrients supplementation timing on pregnancy-induced hypertension: Secondary analysis of a double-blind randomized controlled trial" (2021)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Este é um ensaio clínico randomizado duplo cego, com três grupos em estudo, submetidos a toma de ácido fólico, ácido fólico e ferro ou micronutrientes até ao parto. Investiga a associação entre a duração da suplementação e o surgimento de Hipertensão associada à gravidez.</p> <p>Número e tipo de participantes: 18.775 Mulheres grávidas nulíparas</p> <p>Nível de evidência: MODERADO</p>	<p>Resultados: Das 18.775 grávidas, foram criados três grupos: 6.261 suplementadas com ácido fólico, 6.252 suplementadas com ferro e ácido fólico e 6.262 suplementadas com micronutrientes.</p> <p>As gestantes que consumiram ácido fólico ou ácido fólico + ferro, antes das 12ª semanas de gestação, não mostraram risco significativamente reduzido de hipertensão associada à gravidez, comparativamente quando a toma dessas suplementações se inicia a partir da 12ª semana.</p> <p>Relativamente ao grupo suplementado com micronutrientes, foi comprovado que o consumo precoce de micronutrientes antes da 12ª semana de gestação, reduz em 26% o risco de Hipertensão associada à gravidez. Nomeadamente no que concerne aos subtipos de Hipertensão associada à gravidez de início tardio e precoce, a suplementação com micronutrientes antes da 12ª semana de gestação, mostrou efeitos protetores diminuindo assim o risco para 23%.</p> <p>Conclusões: a suplementação diária com micronutrientes, desde o 1º Trimestre de gravidez, poderá proporcionar uma proteção contra a Hipertensão associada à gravidez.</p> <p>No entanto, não se verificou associação entre o momento de suplementação com ácido fólico e ferro ou ácido fólico e o efeito protetor contra a Hipertensão associada à gravidez.</p>
Artigo 2/Ano: "High doses of folic acid in the periconceptional period and risk of low weight for gestational age at birth in a population based cohort study" (2019)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Investigar a relação entre a suplementação de ácido fólico em diferentes estádios de gravidez e as medidas antropométricas da criança ao nascer (peso, comprimento e perímetro cefálico)</p> <p>Número e tipo de participantes: 2302 pares mãe-filho</p> <p>Nível de evidência: ALTO</p>	<p>Resultados: Das informações obtidas, por questionário, sobre a dosagem de ácido fólico, no primeiro trimestre (entre as 10-13s) e no terceiro (entre as 28-32s) e dos dados acerca das medidas antropométricas retiradas do BSI, nas primeiras 12h após o parto, pode observar-se: uma associação negativa entre a toma de dosagens mais altas de ácido fólico (entre os 1000-4999 microg/dia e ≥5000 microg/dia) na gravidez e o peso das crianças ao nascerem, quando comparadas com o grupo de grávidas que não tomou esta vitamina.</p> <p>Conclusões: Este estudo revela a importância de se fazer uma suplementação adequada, nomeadamente ao nível da dosagem de ácido fólico. Dosagens elevadas podem levar ao comprometimento do desenvolvimento fetal, determinando o peso ao nascer e com todas as consequências negativas que daí possam advir.</p>
Artigo 3/Ano: "Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to anti-epileptic drugs in útero" (2017)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Verificar se a suplementação de ácido fólico e os níveis de folato na gravidez têm influência na redução do risco de traços autistas em fetos expostos in útero a terapêutica antiepilética</p> <p>Número e tipo de participantes: 95.006 mulheres grávidas, das quais 629 com epilepsia e 94337 sem epilepsia.</p> <p>Nível de evidência: ALTO</p>	<p>Resultados: Mães que fazem terapêutica antiepilética têm um risco acrescido (5 a 8x mais) de que o seu filho tenha traços autistas se não fizerem a suplementação de ácido fólico. Sem este aporte, 1 em cada 3 crianças sujeitas a terapêutica antiepilética (independentemente do medicamento) apresentava traços autistas aos 18 e 36m. Os autores observaram ainda que os níveis plasmáticos de folato na mãe, na décima sétima à décima oitava semana de gestação, estavam inversamente relacionados ao grau de traços autistas aos 3 anos de idade. Para crianças que não foram expostas a terapêutica antiepilética na gravidez o risco aumentava ligeiramente se a mãe não tivesse usado suplemento de ácido fólico na gestação.</p> <p>Conclusões: Através deste estudo, os autores concluíram que a suplementação de ácido fólico, no início da gravidez, é de extrema importância para qualquer mulher que engravida, seja ela epilética ou não.</p> <p>São inúmeros os antiepiléticos que influenciam negativamente a absorção do ácido fólico e o metabolismo do folato, levando a um maior risco de deficiência desta vitamina no organismo da grávida epilética. Por esta razão, a dosagem de ácido fólico nas grávidas epiléticas deve ser superior à das grávidas não epiléticas. Para além de superior, os autores do estudo defendem ainda que, mulheres epiléticas, em idade fértil, devem fazer o suplemento de ácido fólico continuamente, de forma a garantir que, quando houver uma gravidez, o aporte de ácido fólico foi garantido desde o início da gestação. Dado que muitas das mulheres epiléticas não planearam a gravidez ou iniciaram a suplementação mais tarde que as mulheres não epiléticas, esta medida revela-se ainda mais importante.</p>

Artigo 4/Ano: “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)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Investigar a relação entre a suplementação materna (de ácido fólico e suplementos multivitamínicos) e o risco de ocorrência de transtorno do espectro autista na descendência. A suplementação</p> <p>Número e tipo de participantes: Aplicado a 45.300 crianças israelitas (nascidas entre 01/01/2003 e 31/12/2007, acompanhadas desde o nascimento até 26 de janeiro de 2015)</p> <p>Nível de evidência: ALTO</p>	<p>Resultados: Neste estudo pode verificar-se que existiu uma redução do risco de transtorno do espectro autista nas mulheres que antes e durante a gravidez, fizeram suplementação de ácido fólico e/ou de multivitaminas relativamente às mulheres que não o fizeram.</p> <p>Conclusões: Neste estudo concluiu-se a existência de uma redução do risco de transtorno do espectro autista nos filhos das mulheres que fizeram a suplementação. Esta diminuição não foi tão evidente no que toca aos filhos de pais com doença psiquiátrica, talvez pelo facto de puder haver falhas na toma. Este resultado foi igual independentemente do sexo do feto.</p> <p>De salientar neste estudo a sua longa duração que permitiu analisar a influência da suplementação num período maior do que qualquer outro estudo que tenhamos conhecimento.</p> <p>Baseados na informação obtida, estes autores reforçam a importância do uso prolongado de ácido fólico e multivitaminas durante a gravidez.</p>
Artigo 5/Ano: “Periconceptual folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies” (2019)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Analisar a associação entre o consumo de ácido fólico e a ocorrência de defeitos do tubo neural entre 4 grupos de maior risco.</p> <p>Número e tipo de participantes: Grávidas com antecedentes pessoais e familiares de defeitos do tubo neural. Grávidas epiléticas que fazem medicação anti-epilética no período periconcepcional. Grávidas com diabetes pré-gestacional. Grávidas com obesidade pré-gestacional</p> <p>Nível de evidência: MODERADO</p>	<p>Resultados: Pode observar-se a influência positiva do ácido fólico sob a redução do risco de malformações do tubo neural, nas 4 categorias em estudo, nas mulheres que o tomaram em oposição às que não fizeram este aporte vitamínico. De salientar a separação da suplementação de ácido fólico em 3 categorias, relativamente à dosagem: menos de 400 microgramas, 400 - <1000 microgramas e > ou = 1000 microgramas.</p> <p>No caso dos antecedentes pessoais e familiares a redução do risco tornava-se evidente desde a dosagem dos 400 microgramas e maior ainda nas doses maiores ou iguais a 1000 microgramas. Relativamente aos restantes fatores de risco a dosagem maior ou igual a 1000 microgramas era positiva.</p> <p>Conclusões: A suplementação de ácido fólico influi positivamente na redução do risco de malformações do tubo neural, quer seja devido aos antecedentes pessoais e familiares, à toma de anti-epiléticos, à diabetes ou à obesidade na gravidez.</p> <p>De uma forma geral concluiu-se que dosagens acima dos valores considerados de referência são recomendados quando existem fatores de risco associados à gravidez. Embora o grau de influência varie em função do fator de risco específico envolvido.</p>
Artigo 6/Ano: “Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial” (2018)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Este estudo pretende verificar a eficácia da suplementação com elevadas doses de ácido fólico, como prevenção da pré-eclâmpsia, em mulheres grávidas, com pelo menos um dos seguintes fatores de risco pré-existent: IMC ≥35, hiper-tensão, diabetes pré-gestacional (tipo 1 ou 2), gestação gemelar, pré-eclâmpsia numa anterior gestação.</p> <p>Número e tipo de participantes: Após critérios de exclusão foi selecionada uma amostra de 2.301 grávidas, das quais 1.144 foram incluídas no grupo do ácido fólico e 1.157 no grupo placebo.</p> <p>Nível de evidência: ALTO</p>	<p>Resultados: Este estudo randomizado controlado, não apresentou evidências de que a suplementação com elevadas doses de ácido fólico, desde as 8 ou 16 semanas até ao momento do parto, previne a pré-eclâmpsia em mulheres de risco.</p> <p>Conclusões: Conclui-se que a suplementação com 4,0mg de ácido fólico, para além do primeiro trimestre, não surte qualquer efeito protetor para o risco de pré-eclâmpsia, em grávidas com um risco acrescido para essa condicionante.</p>
Artigo 7/Ano: “Maternal folate levels during pregnancy and children’s Neuropsychological development at 2 years of age” (2020)	
<p>Desenho/objetivo do estudo: Analisar a correspondência entre a dosagem de folato e o desenvolvimento neuropsicológico cognitivo nos primeiros 2 anos de vida da criança. Estas foram submetidas a uma análise com base numa escala própria, feita por avaliadores especializados, que permite avaliar a motricidade grossa, a motricidade fina, a linguagem, o comportamento adaptativo e o comportamento social. Nas grávidas a dosagem de folato sérico foi medida através de análises ao sangue feitas às 12-14s, 22-26s e às 34-36s).</p> <p>Número e tipo de participantes: Grávidas e crianças até aos 2 anos.</p> <p>Nível de evidência: MODERADO</p>	<p>Resultados: Os resultados obtidos revelam uma influência positiva, do folato, ao nível da categoria “linguagem”. Concluiu-se também que as necessidades de folato ao longo da gravidez foram diferentes havendo uma redução abrupta no segundo trimestre. Confirmou-se haver uma proporção direta entre maiores níveis de folato e um melhor desenvolvimento da linguagem.</p> <p>Conclusões: A diferença da concentração de folato nos vários trimestres pode dever-se ao facto de no segundo as necessidades do feto por folato serem maiores.</p> <p>Tendo em conta os dados obtidos no final da gravidez os autores realçam a necessidade do aporte desta vitamina durante toda a gestação.</p>

Fonte: Elaborado pelas autoras.

■ RESULTADOS E DISCUSSÕES

De forma a promover um crescimento e desenvolvimento fetal adequados são desencadeadas inúmeras alterações metabólicas e fisiológicas que exigem um reforço das necessidades nutricionais, levando à necessidade de recomendações alimentares ajustadas para esta fase da vida da mulher (DGS, 2021).

O papel da nutrição materna é identificado, em vários estudos epidemiológicos, como um fator determinante do desenvolvimento pré-natal, podendo, em situações de carência alimentar, potencializar alterações a nível intrauterino que vão afetar, não só a curto prazo, o crescimento fetal, mas também poderão trazer implicações a longo prazo (NAVARRETE-MUÑOZ *et al.*, 2019).

Hábitos nutricionais maternos inadequados resultam em complicações materno-fetais, como é o exemplo da pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, macrosomia (mais de 4000 g ao nascimento), malformações congênitas, morte fetal, baixo peso ao nascimento, insucesso no aleitamento materno e mortalidade materna, bem como a programação metabólica para a doença na vida adulta do recém-nascido (DGS, 2021).

Conscientes da importância que a diversidade de nutrientes exerce sobre a díade mãe/filho, optou-se por se fazer, inicialmente, uma revisão, explorando os benefícios destas substâncias para o metabolismo orgânico, crescimento, desenvolvimento e manutenção das funções vitais, mas também dos riscos que a sua carência poderá trazer.

Passa-se a apresentar os resultados obtidos.

Tabela 4. Nutrientes: benefícios e riscos em caso de carência.

Identificação	Benefícios	Riscos da sua carência
Ácido fólico	Diminuição da incidência de lábio leporino, patologias cardíacas congênicas. A suplementação com ácido fólico diminui o risco de leucemia linfoblástica aguda na infância.	Materno: anemia, infecção puerperal Feto: defeitos do tubo neural (anencefalia ou encefalocele e espinha bífida).
Ácidos gordos	Menor probabilidade de parto prematuro, maior peso do recém-nascido à nascença, diminuição do risco de hipertensão, aumento do desenvolvimento do sistema nervoso e função visual, melhoria das funções posturais, motoras e sociais dos bebés prematuros	Parto prematuro.
Cálcio	É fundamental para a conservação óssea, excitabilidade neuromuscular, transmissão nervosa, coagulação do sangue, contração do músculo liso e ativação enzimática.	Pré-eclâmpsia e parto prematuro.
Cobre	Melhora o estado de humor da gestante	_____
Ferro	Contribuindo para o transporte de oxigênio. É assim essencial para a placenta, aumento do volume uterino, aumento da síntese de glóbulos vermelhos e crescimento fetal.	Na gestação é comum surgir uma anemia fisiológica, pelo que é necessário cumprir uma suplementação de ferro.
Fósforo	É um constituinte essencial dos ácidos nucleicos e das membranas celulares, estando envolvido na produção e condução de energia sob a forma de ATP, no equilíbrio ácido-básico, estimula a mineralização óssea e ativa diversas vias metabólicas.	_____
Iodo	Contribui para o desenvolvimento cerebral do feto.	Bócio endêmico, abortos espontâneos recorrentes, atraso mental e cretinismo

Identificação	Benefícios	Riscos da sua carência
Magnésio	Regular da temperatura corporal, a síntese de proteínas e ácido nucleicos para a conservação dos potenciais elétricos das células musculares e nervosas.	Pré-eclâmpsia
Selénio	É um antioxidante poderoso, que é utilizado contra os radicais livres.	A suplementação é utilizada em mulheres com doenças autoimunes da tiroide.
Vitamina A	Tem um papel relevante na divisão, diferenciação e proliferação celular. É importante para o desenvolvimento e maturação dos órgãos e regula a função imunológica.	Descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia.
Vitamina B1 e B2	A vitamina B1 é fundamental para o desenvolvimento dos músculos, nervos e ossos do bebé. A vitamina B1 e a vitamina B2, constituem uma fonte essencial para o crescimento fetal ao longo de toda a gestação.	A carência da vitamina B1, resulta em situações de Beribéri e encefalopatia de Wernicke. A carência de vitamina B2, surge uma síndrome caracterizada por quilose, estomatite, glossite, ceratite distúrbios oculares e dermatite seborreica.
Vitamina B3	No período gestacional existe uma capacidade superior de transformar o triptofano em niacina (vitamina B3), fato este que se encontra relacionado com a elevada taxa de estrogênio.	A carência de vitamina B3, origina dermatite, diarreia e demência.
Vitamina B6	É fundamental para o desenvolvimento do Sistema Nervoso e cognitivo. Reduz o risco cardiovascular.	Anemia, lesões cutâneas e sintomas neurológicos.
Vitamina B12	É fundamental para um funcionamento adequado da função cerebral e do sistema nervoso, contribui ainda para a constituição do sangue e dos seus elementos.	Anemia megaloblástica Neuropatia, malformações congênicas, defeitos do tubo neural, arteriosclerose, obesidade materna e dislipidemia.
Vitamina C	Reduz o stress oxidativo e melhora o decurso de situações de pré-eclâmpsia. Devolve a vitamina E oxidada à vida útil, restituindo assim as reservas desta vitamina.	Risco aumentado de infeções, rutura prematura de membranas e pré-eclâmpsia.
Vitamina E	É um antioxidante fundamental para o sucesso da gestação.	Pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta. Bebés prematuros, com baixo peso ao nascer e um risco superior de anemia hemolítica.
Vitamina D	É fundamental para a mineralização óssea, através da regulação da homeostase do cálcio e do fósforo. Atua também ao nível do sistema endócrino, imunológico e cardiovascular.	Conduz a alterações no metabolismo do cálcio, quer para o feto quer para a mãe.
Vitamina K	Esta vitamina é essencial para a carboxilação de resíduos do ácido glutâmico, em algumas proteínas dependentes da vitamina K, responsáveis pela coagulação do sangue, metabolismo ósseo, prevenção da mineralização de vasos e regulação das diversas funções celulares.	Hemorragia materno-fetal.
Zinco	Tem um papel importante nas funções vitais celulares (mitose, síntese de DNA, síntese de proteínas, expressão e ativação genética).	Rutura prematura de membranas, parto prematuro, baixo peso ao nascer, alterações no desenvolvimento imunológico, malformações congênicas (alterações palatinas, cardíacas, urológicas, esqueléticos e cerebrais).

Fonte: BALLESTIN *et al.* (2021).

De entre os vários nutrientes, optou-se por estreitar a pesquisa e salientar/desenvolver a ação de um nutriente, o ácido fólico (na sua forma mais simples, o folato) ao nível materno fetal.

A escolha deste nutriente prende-se com o facto de ser uma substância que exerce um papel fundamental a vários níveis do desenvolvimento fisiológico e metabólico do feto, desde a pré conceção e durante a gravidez, contribuindo, por exemplo, no processo de formação das hemácias e leucócitos, ao nível da medula óssea, ou na prevenção dos defeitos do tubo neural.

No início da gestação, devido à rápida proliferação celular característica deste período, é necessária uma grande dosagem de ácido fólico para fazer face ao crescimento e desenvolvimento do embrião e dos tecidos maternos.

Por todas as alterações fisiológicas que ocorrem, a grávida, nesta fase, necessita de um maior aporte de energia e nutrientes e, especificamente no que diz respeito ao ácido fólico, existe um aumento da necessidade de cerca de 18-76%, quando comparadas com a mulher não grávida. Contudo, é comum as mulheres apresentarem carência não só de ácido fólico, mas também de outros micronutrientes por terem hábitos nutricionais inadequados (ALFONSO *et al.*, 2018).

Assim sendo e constatando-se que esta necessidade dificilmente é suprida com a alimentação é, então, essencial utilizar uma suplementação com ácido fólico.

A dosagem recomendada para as gestantes, pela OMS (2020), no que diz respeito a este nutriente é de 400µg (0,4mg), com o objetivo de prevenir a anemia materna, infecção puerperal, baixo peso à nascença e parto prematuro. A mesma organização sensibiliza ainda para a importância de se estimular o consumo de alguns alimentos ricos em ácido fólico como é o caso de algumas frutas e vegetais, bem como a utilização de cereais integrais (pão integral, massa e arroz integrais) e leguminosas (lentilhas, ervilhas, feijão, grão-de-bico, favas).

Segundo uma revisão Cochrane, pode-se constatar que a utilização de suplementação com ácido fólico, desde o período concepcional até às 12 semanas de gestação, é eficiente na prevenção dos defeitos do tubo neural (BROWN; WRIGHT, 2020).

Esta suplementação contribui, assim, para evitar os efeitos adversos da sua carência: abortos, partos prematuros (pré-termo), baixo peso ao nascer e defeitos do tubo neural.

Em algumas revisões sistemáticas e meta-análises acerca da suplementação de ácido fólico durante o período gestacional, foi possível verificar: um risco diminuído de pré-eclâmpsia, parto prematuro e recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. (BROWN; WRIGHT, 2020).

Um bom estado nutricional e o controle do peso durante a gravidez e lactação podem contribuir para a prevenção de doenças crônicas associadas a maus hábitos alimentares.

Ácido fólico vs defeitos do tubo neural

A carência de ácido fólico pode alterar a divisão celular e a síntese proteica resultando em alterações ao nível do tubo neural, numa fase inicial da gravidez (CARREIRO, 2018). Sabendo que o encerramento do tubo neural acontece vinte e oito dias depois da concepção e que muitas malformações fetais se vão desenvolver nas primeiras 12 semanas, a suplementação de ácido fólico deverá começar a ser feita antes da gravidez até às 12 semanas. Para além da componente nutricional existem outros fatores como os ambientais e os genéticos

que poderão constituir um risco para o aparecimento de alterações/não encerramento do tubo neural (KONDO *et al.*, 2017).

No caso de mulheres que tiveram gravidezes anteriores em que os fetos apresentaram malformações, como espinha bífida, anencefalia e enfalocelo, estas situações, por si só, são um fator de risco para uma futura gravidez, sendo necessário, fazerem uma dosagem de ácido fólico superior à quantidade estabelecida como padrão (PETERSEN *et al.*, 2019).

Ácido fólico vs autismo

Para além dos efeitos positivos conhecidos do ácido fólico relativamente à prevenção de defeitos do tubo neural, a sua influência pode estender-se a alterações neurocomportamentais e emocionais, como por exemplo, a transtornos do espectro do autismo (TEA) assim como a alterações do desenvolvimento (GAO *et al.*, 2016).

A suplementação de ácido fólico de forma isolada ou em conjunto com multivitamínicos desde a fase pré concecional, pelo menos quatro semanas antes e até às oito semanas de gravidez, influi ao nível do desenvolvimento do sistema nervoso central, nomeadamente, no desenvolvimento de estruturas cerebrais básicas (LEVINE *et al.*, 2018).

O folato surge como uma possibilidade de tratamento, entre poucas alternativas, para crianças que sofrem de transtorno do espectro autista sendo, normalmente, um método seguro e com boa tolerância. Contudo, ainda são necessárias mais pesquisas que forneçam dados acerca da dose adequada a fazer, o tipo de folato a administrar e com que nutrientes poderá ser associado (CARREIRO, 2018).

Ácido fólico vs pré-eclâmpsia

Em cerca de 5% a 12% das mulheres grávidas vai-se manifestar uma destas alterações: pré-eclâmpsia e parto prematuro com ou sem restrição de crescimento fetal (BRIEN, 2020). Tanto nos países desenvolvidos como nos países em vias de desenvolvimento, os distúrbios hipertensivos manifestam-se com alguma frequência e vão constituir um fator de relevo no que diz respeito à mortalidade e morbidade materno-fetal (HUAN, 2016).

O diagnóstico de pré-eclâmpsia é feito quando temos valores tensionais superiores a 140mmHg/90mmHg, em dois momentos, com um intervalo de 6 horas entre eles e proteinúria superior a 2⁺ em teste de fita, ou maior que 300mg na colheita de urina das 24 horas. Essas alterações podem ainda ser complementadas com sintomas clínicos e resultados laboratoriais, por exemplo, síndrome de HELLP, trombocitopenia, insuficiência renal, edema pulmonar, manifestações cerebrais ou visuais e níveis altos de ácido úrico, na falta de proteinúria (WEN *et al.*, 2016).

Com um diagnóstico de pré-eclâmpsia surge um risco aumentado da mulher vir a ter problemas ao nível do desenvolvimento placentário, potenciando a probabilidade de descolamento da placenta. Tem, ainda, uma maior propensão para vir a apresentar hipertensão crónica ou doença isquémica cardíaca. No caso do feto, poderá ocorrer parto prematuro, restrição do crescimento *in útero* e uma maior mortalidade perinatal (BULLOCH, 2018).

Segundo Liu *et al.* (2018), o ácido fólico exerce um efeito de redução dos níveis de homocisteína no sangue responsáveis por desencadear hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia.

A grande maioria dos estudos desenvolvidos até agora não têm tido em conta o ácido fólico como nutriente isolado, mas sim, como parte integrante de um suplemento multivitamínico. Contudo, pensa-se que o seu efeito será superior em relação a outras vitaminas, uma vez que: 1) estudos feitos a outras vitaminas isoladas revelam que estas não exercem efeito na redução dos riscos de pré-eclâmpsia; 2) um estudo concluiu que existia uma relação entre o ácido fólico e a redução do risco de desenvolver pré-eclâmpsia e 3) num estudo farmacoepidemiológico foi feita uma comparação entre grávidas que faziam antagonistas do ácido fólico e as que não faziam, tendo-se concluído que os riscos estavam mais elevados nas que faziam os antagonistas (HUA *et al.*, 2016).

A suplementação de ácido fólico facilita a implantação da placenta, o que se vai refletir em termos das manifestações de distúrbios hipertensivos. Para além disso, verificou-se uma relação inversa entre o tempo de duração da toma da suplementação e o risco de acidente vascular cerebral, podendo daqui inferir-se que o tempo da toma poderá ser mais relevante que a dosificação (LIU *et al.*, 2018).

Ácido fólico vs outras influências

Da pesquisa realizada foi possível obter ainda alguns artigos que fazem referência a outras possíveis interações do ácido fólico ao nível materno e fetal. Várias são as áreas em que se tentou avaliar esta influência. Para Molloy *et al.* (2019) é reconhecido o papel importante do folato ao nível da regulação epigenética, nomeadamente ao nível da metilação de DNA e a sua associação positiva entre a suplementação na gravidez e a dermatite atópica ou a sensibilização alérgica.

Em relação às neoplasias na infância, Ismail *et al.* (2019) defendem que a suplementação de ácido fólico exerce um efeito protetor relativamente à leucemia linfoblástica aguda. No entanto, e apesar dos vários benefícios identificados, é necessário ter atenção aos possíveis efeitos de uma sobredosagem extrema, durante a gravidez, que poderão vir a comprometer o desenvolvimento psicomotor da criança (HUANG *et al.*, 2019).

Também Muñoz *et al.* (2018), defendem que a ingestão de doses mais elevadas acima da que está recomendada poderá ter efeitos prejudiciais ao nível do desenvolvimento da criança após o seu nascimento.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível a necessidade da ingestão de inúmeros nutrientes na gravidez e de como estes podem influenciar um desfecho favorável tanto ao nível materno como fetal.

O estado nutricional da mulher, os seus hábitos alimentares e nutricionais assumem tal importância que as suas escolhas vão ter repercussões não só na gravidez atual, como poderão influenciar gerações futuras.

A suplementação do ácido fólico, ou da sua forma mais simples, o folato, tem uma influência inequívoca na redução da morbidade e mortalidade materno-fetal, principalmente quando administrado antes e nas primeiras semanas de gravidez. Pelas evidências observadas, grande parte dos autores defende mesmo a importância da suplementação contínua, nas mulheres em idade fértil, de forma a garantir que no momento da gravidez esteja assegurado o aporte deste nutriente.

Contudo, é importante ter em conta a dosagem-efeito desta suplementação, verificando-se que, apesar dos benefícios na dosagem correta, quando administrado em excesso pode trazer consequências nefastas ao nível do desenvolvimento neuropsicomotor do feto.

Pelo exposto e tendo em conta os efeitos demonstrados que uma nutrição adequada pode trazer, considera-se premente um investimento ao nível das políticas de saúde, numa perspectiva interventiva que promova a saúde da mulher e a sua vigilância do ponto de vista pré concecional.

De salientar a importância da atuação dos profissionais de saúde ao nível da educação para a saúde da mulher/casal no sentido de intervirem o mais precocemente possível, fomentando e corrigindo hábitos alimentares/nutricionais e estilos de vida saudáveis desde a fase pré concecional até depois do nascimento. Esta fase que antecede a gestação, é uma etapa privilegiada no que diz respeito à intervenção junto da mulher, permitindo uma melhoria fisiológica, metabólica e nutricional do seu estado, o que contribui para reduzir, posteriormente, os fatores de risco materno-fetais e melhorar a qualidade de vida a curto e a longo prazo da díade mãe/filho. Esta intervenção relativamente à otimização do estado nutricional da mulher assume especial importância numa fase em que, segundo a OMS, é expectável que haja uma diminuição da esperança média de vida da geração atual, em comparação com a geração anterior, devido ao surgimento de doenças relacionadas com as doenças crónicas que, por sua vez, poderão estar interligadas a hábitos alimentares desequilibrados durante a vida.

■ REFERÊNCIAS

1. ALFONSO, V. H.; BANDOLI, G.; VON EHRENSTEIN, O.; RITZ, B. Early Folic Acid Supplement Initiation and Risk of Adverse Early Childhood Respiratory Health: A Population-based Study. **Maternal and Child Health Journal**, 22, n.1, p. 111–119, 2017
2. BALLESTIN, S. S.; CAMPOS, M. I. G.; BALLESTIN, J. BARTOLOMÉ, M. J. L. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. **Nutrients**, 13, n. 9, p. 3134, 2021.
3. BROWN, B.; WRIGHT, C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy, **Nutrition Reviews**, 78, 10, p. 813-826, 2020.
4. BRIEN, M.; BOUFAIED, I.; BERNARD, N.; FOREST, J. *et al.* Specific inflammatory profile in each pregnancy complication: a comparative study. **American Journal of Reproductive Immunology**, 84, n.6, 2020.
5. BJORK, M.; RIEDEL, B.; SPIGSET, O.; VEIBY, G. *et al.* Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy with the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. **JAMA Neurology**, 75, n. 2, p. 160, 2018.
6. Critical Appraisal Tools. Joanna Briggs Institute, 2021. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em 10 de dezembro de 2021.
7. CARREIRO, D. **Abordagem nutricional na prevenção e tratamento do autismo**. São Paulo: Rettec Artes Gráficas e Editora, 2018. ISBN 97885540952-0-8.
8. Direção Geral de Saúde. **Manual sobre Alimentação e Nutrição na Gravidez**. Lisboa: Ministério da Saúde, 2021.
9. DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, 32, n.3, p. 227, 2019.
10. GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para a sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde** 23, n.1, p. 183-184, 2014.
11. HUA, X.; ZHANG, J.; GUO, Y.; SHEN, M. *et al.* Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. **Hypertension in Pregnancy**, 35, n.4, p. 447–460, 2016.
12. HUANG, X.; YE, Y.; LI, Y.; ZHANG, Y. *et al.* Maternal folate levels during pregnancy and children’s neuropsychological development at 2 years of age. **European Journal of Clinical Nutrition**, 74, p.1585-1593, 2020.
13. ISMAIL, W. R.; RAUDAH, A. R.; RAHMAN, N. A.; ATIL, A. *et al.* The Protective Effect of Maternal Folic Acid Supplementation on Childhood Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Case-control Studies, **Journal of Preventive Medicine & Public Health**, 52, p. 205-213, 2019.
14. KONDO, A. *et al.* Defeitos do Tubo Neural: Fatores de risco e medidas preventivas. **Sociedade Japonesa de Teratologia**, 57, p. 150-156, 2017.

15. LEVINE, S. Z.; KODESH, A.; VIKTORIN, A.; SMITH, L. *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**, 75, n.2, p. 176, 2018.
16. LIU, C.; LIU, C.; WANG, Q.; ZHANG, Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis, **Archives of Gynecology and Obstetrics**, 298, p. 97-704, 2018.
17. MENDES, K., SILVEIRA, R., GALVÃO, C. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, **Texto & Contexto – Enfermagem**, 17(4):758-64,2008.
18. MOLLOY, J.; COLLIER, F.; SAFFERY, R.; ALLEN, K. J. *et al.* Folate Levels in Pregnancy and Offspring Food Allergy and Eczema, **Pediatric Allergy and Immunology**, p. 38-46, 2019.
19. NAVARRETE-MUÑOZ, E. M.; VALERA-GRAN, D.; GARCIA-DE-LA-HERA, M.; GONZALEZ-PALACIOS, S. High doses of folic acid in the periconceptual period and risk of low weight for gestational age at birth in a population based cohort study. **European Journal of Nutrition**. 58, p.241-251, 2017.
20. PAGE, M. J.; MCKENZY, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, 372, n.71, 2021.
21. PETERSEN, J.; PARKER, S.; BENEDUM, C.; MITCHELL, A. *et al.* Periconceptual folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. **Birth Defects Research**, 111, p. 1501 – 1512, 2019.
22. WEN, S.; GUO, Y.; RODGER, M.; WHITE, R. *et al.* Folic Acid Supplementation in Pregnancy and the Risk of Pre-Eclampsia-A Cohort Study, **Public Library of Science ONE**, 11, n. 2, 2016
23. WEN S. W.; WHITE R. R.; RYBACK N.; GAUDET L. M. *et al.* Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. **BMJ**, 362, p.3478, 2018.