

O uso da suplementação materna para prevenção de defeitos congênitos e outros agravos na gestação

The use of maternal supplementation to prevent congenital defects and other aggregates in pregnancy

DOI:10.34117/bjdv7n6-663

Recebimento dos originais: 28/05/2021

Aceitação para publicação: 28/06/2021

Nathan Bardini Anhê

Superior de Medicina a concluir

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul- Três Lagoas/MS

Endereço: Avenida Ranulpho Marques Leal, 3484, Vila Industrial II, Três Lagoas/MS

E-mail: n.banhe@hotmail.com

Leonardo Siqueira Aprile Pires

Superior de Medicina a concluir

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul- Três Lagoas/MS

Endereço: Avenida Ranulpho Marques Leal, 3484, Vila Industrial II, Três Lagoas/MS

E-mail: leonardoaprilepires@gmail.com

Marina Trevizan Guerra

Doutorado em Biologia Celular e Estrutural

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul- Três Lagoas/MS

Endereço: Avenida Ranulpho Marques Leal, 3484, Vila Industrial II, Três Lagoas/MS

E-mail: marinatguerra@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar quais os artigos disponíveis na literatura que apresentam informações consistentes sobre o papel da suplementação materna na prevenção de malformações congênitas e agravos na gestação. Método: A Revisão Integrativa de Literatura (RIL) foi o método escolhido, com o objetivo de reunir uma coleção de saberes científicos e estatísticos acerca do tema, tornando-os acessíveis a todos os interessados. Neste estudo, utilizou-se para isso a questão norteadora: “Quais estudos presentes na literatura abordaram suplementações materna como terapia preventiva de doenças ou malformações congênitas?” Para tanto, foi aplicada uma metodologia eficiente na seleção e abordagem dos artigos, por meio de critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Resultados e discussão: Após a aplicação dos filtros foram encontrados 12 artigos, e destes, 10 foram selecionados por corresponderem aos critérios de inclusão. Houve, a partir dessa seleção inicial, a análise minuciosa dos artigos, por meio de um quadro sinóptico, contendo o código dado a cada artigo, o nome, o ano, objetivo, método, resultados e conclusão, além da classificação de seu nível de evidência. Feito isso, foram criadas as categorias com os tópicos que mais prevaleceram nesses trabalhos. Sendo as três categorias: a incerteza entre a dose benéfica dos suplementos recomendados para as gestantes, o uso da suplementação durante a gestação para prevenção de anormalidades no tubo neural e comparação entre a utilização de multivitamínicos com a utilização de apenas ácido fólico. Conclusão: A suplementação materna é fundamental na prevenção de anormalidades congênitas e também de determinadas doenças maternas,

principalmente quando administrados nos períodos pré-gestacional e durante a gestação. Destacamos a importância de analisar cada mulher individualmente para a prescrição da suplementação, pois, dessa forma, é possível aumentar a adesão à suplementação no período adequado.

Palavras-Chave: Anormalidades Congênitas, Prevenção Primária, Fenômenos Fisiológicos da Nutrição Materna, Ácido Fólico, Sais de Ferro.

ABSTRACT

Objective: To analyze available articles in the literature regarding the role of maternal supplementation in preventing congenital malformations and gestational diseases during pregnancy. **Method:** The Integrative Literature Review (ILR) was the chosen method, and aimed to gather a collection of scientific and statistical knowledge on the topic, using the following guiding question: “Which studies in the literature addressed maternal supplementation as preventive therapy for congenital diseases or malformations?”, making it accessible to everyone interested in this topic. For this, an efficient methodology was used in the selection and approach of articles, through well-defined inclusion and exclusion criteria. **Results and discussion:** After applying the filters, 12 articles were found, of these, only 10 fit the inclusion criteria and, therefore, were selected. From this initial selection, the articles were distinguished by means of a synoptic table, containing the code given to each article, the name, year, objective, method, results and conclusion. Thereafter, categories were created with the topics that most prevail in these works. The three categories are: the uncertainty between the beneficial doses of the supplements recommended for pregnant women, the use of supplementation during pregnancy to prevent abnormalities in the neural tube and comparison between the use of multivitamins with the use of only folic acid. **Conclusion:** Maternal supplementation is essential in the prevention of congenital abnormalities and maternal diseases, especially when it is administered before conception and remains continuous during pregnancy. We should emphasize the importance of supplementing and analyzing each woman individually, in order to increase the number of people who adhere to the practice of supplementing in the adequate period.

Keywords: Congenital Abnormalities, Primary Prevention, Maternal Nutritional Physiological Phenomena, Folic Acid; Iron Salts.

1 INTRODUÇÃO

As malformações congênitas podem ser ocasionadas tanto por fatores ambientais, genéticos ou até mesmo desconhecidos, e interferem no desenvolvimento intrauterino embrionário e/ou fetal. Qualquer anormalidade, seja ela na função ou na estrutura do neonato que foi originada antes do seu nascimento é considerada uma malformação congênita. Estima-se que a média da prevalência dos defeitos congênitos entre os anos de 2002 a 2011 foi de 0,49% e, dentre os nascidos vivos com anomalias congênitas, os problemas no aparelho osteomuscular se destacou com 48% dos casos, seguido do sistema nervoso com 16,2% (RODRIGUES et al., 2014).

Esses distúrbios do desenvolvimento são capazes de causar mortes nos nascidos vivos, sendo responsáveis por 32,7% dos neonatos mortos precocemente e 35,1% do total das mortes de neonatos totais, além de 6,6% dos natimortos. Estudos referentes à mortalidade materna por essa causa são escassos (AMORIM et al., 2006).

Com o intuito de diminuir a ocorrência de deficiências congênitas, a suplementação da mulher durante a gestação é recomendada. Dentre os suplementos encontram-se: ácido fólico, vitaminas e minerais. Tal ação preventiva é indispensável para uma gestação saudável, e trabalhos indicam que estas suplementações podem reduzir defeitos na formação do sistema nervoso central (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2008).

O organismo da gestante expressa algumas alterações fisiológicas, que se iniciam desde a nidação até o final da lactação, como por exemplo as alterações hematológicas. Durante a gestação, a mulher apresenta um maior volume de sangue, decorrente de maior volume plasmático, juntamente com um quadro de supressão imunológica. Neste período, como o volume eritrocitário não acompanha o aumento plasmático, a anemia pode estar presente. Visando evitar estes quadros anêmicos, a suplementação gestacional com ferro é uma opção recomendada (SOUZA; FILHO; FERREIRA, 2002).

Segundo dados de 2011 da OMS, 38% das gestantes apresentaram o diagnóstico de anemia. Dentre as grávidas com esta condição, de 75% a 85% dos casos apresentam anemia ferropénica, gerada por falta de ferro (um componente muito importante da hemoglobina). Para o diagnóstico dessa moléstia, a concentração de hemoglobina deve estar abaixo de 11 g/dl no primeiro trimestre, 10,5 g/dl no segundo e 10 g/dl no terceiro associado, geralmente ao nível de ferritina menor do que 12 microgramas por litro. A prevenção e o tratamento deste quadro são de suma importância na gestante, uma vez que tal patologia está associada a pré-eclâmpsia, baixo peso fetal ao nascimento, prematuridade e hemorragia pós-parto (PARISI et al., 2017). Portanto, para evitar que esse problema ocorra, faz-se a suplementação com a ingestão, via oral, de no mínimo 60 mg de ferro elementar por dia (AREIA et al., 2019).

Os defeitos no tubo neural, que ocorrem geralmente entre a terceira e a quinta semana de gestação, são representados principalmente por anencefalia e a espinha bífida, que compõem 90% do total destas imperfeições. Dentro deste contexto, a suplementação com ácido fólico faz-se muito importante, pois pode reduzir o risco dessas malformações em 50 a 70%. Tal substância possui um efeito muito importante na regulação da proliferação celular e na formação da imunidade e as gestantes possuem uma tendência

de ter deficiência desse nutriente por conta do aumento da demanda gerado pelo embrião (SANTOS; PEREIRA, 2007).

É sabido a importância da utilização do ácido fólico durante o primeiro trimestre de gestação para o fechamento do tubo neural. Entretanto, ainda não existem muitos trabalhos a respeito da utilização desse produto após os primeiros três meses de gravidez. Um ensaio clínico randomizado foi realizado com mulheres ingerindo tal suplemento durante toda a gestação, na dose de 400 microgramas por dia. As crianças foram avaliadas aos 3 anos de idade por meio da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley e, aos 7 anos, pela Escala Wechsler de Inteligência Pré-escolar e Primária. Este estudo mostrou que crianças cujas mães utilizaram o ácido pelos três trimestres tiveram melhores resultados cognitivos e melhor desempenho no raciocínio de palavras, quando comparadas às crianças cujas mães receberam placebo (MCNULTY et al., 2019).

Apesar dos benefícios da suplementação do ácido fólico no período de gravidez, em alguns países o seu uso é muito reduzido. No Vietnã, por exemplo, apenas 32,2% das mulheres tomam regularmente suplementação envolvendo tal componente. Um fator que também chama a atenção é a característica socioeconômica deste problema: mulheres com grau de escolaridade igual ou menor que segundo grau completo apresentam índices mais baixos de adesão à suplementação adequada. A idade também foi outro fator relevante, onde mulheres acima de 30 anos também apresentaram menores índices de ingestão de ácido fólico, assim como, trabalhadores em condições precárias de trabalho, mulheres com gravidez indesejada ou primeira gravidez (HA et al, 2019).

Um estudo realizado com 1379 mulheres com menos de 20 semanas de gestação mostrou que o uso do ácido fólico em associação com ferro diminuiu a prevalência de anemia e deficiência de ferro, bem como, aumentou a concentração de hemoglobina. Entretanto, faz-se necessário estudos complementares para determinação da dose adequada de ácido fólico (as doses de ferro foram estabelecidas em 60mg e 20mg) (JORGENSEN et al., 2018).

Outro suplemento que pode ser utilizado durante a gravidez é a vitamina D. Tal nutriente está associado a redução do efeito de envelhecimento epigenético em neonatos (CHEN et al., 2020). A vitamina D, quando administrada isoladamente, também é capaz de reduzir os índices de partos prematuros em 36% (OH; KEATS; BHUTTA, 2020).

O iodo é um nutriente de suma importância para o bom funcionamento da glândula tireoide. Durante a gestação, a mulher necessita de maiores concentrações de tiroxina (T4), e apresenta uma maior depuração de iodo. Além disso, tal nutriente também tem

parte transferida para o feto. Diante desse cenário, fica claro que para manter a concentração adequada dessa substância, muitas vezes é necessário fazer a suplementação da mesma. Déficit de iodo pode estar relacionado com ocorrência de aborto, especialmente no primeiro trimestre, cretinismo e redução dos parâmetros neurocognitivos do feto (JACOB; BRITO, 2015).

Com o aumento do quadro de obesidade e sobrepeso mundial, torna-se necessário investigar o impacto dessa comorbidade na gestação. Bjørke-Monsen e colaboradores (2016) demonstraram que IMC elevado em mulheres em período pré-gestacional está relacionado com baixos níveis de vitaminas do complexo B e aumento de ativação de inflamação celular, o que pode contribuir para efeitos gestacionais adversos associados com a obesidade materna (aborto, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, macrosomia, parto prematuro, anomalias congênitas e até morte fetal) (PARRETTINI; CAROLI; TORLONE, 2020). Estudos experimentais em roedores demonstraram que a deficiência de vitamina B12 foi capaz de alterar o padrão de metilação de genes da prole, interferindo assim, na expressão do material genético (TANWAR et al., 2020).

Sabe-se que a vitamina E funciona como um potente antioxidante e como um anti-agregador plaquetário. O estresse oxidativo exacerbado por falta de vitamina E durante a gestação é capaz de gerar pré-eclâmpsia, diminuir o crescimento uterino bem como o rompimento de membranas antes do parto, assim como pode estar envolvido no desenvolvimento de condições comuns a prematuros, como doenças crônicas pulmonares, hemorragia intraventricular e retinopatia. Entretanto, não existem evidências científicas sobre o real benefício da suplementação com vitamina E na saúde materna e fetal, assim como as doses seguras de seu uso durante a gestação não foram bem estabelecidos (muitos estudos disponíveis apresentam baixa qualidade metodológica e número pequeno de participantes) (LEMOS JUNIOR; LEMOS, 2009).

Baseado no exposto, pode-se observar a necessidade da realização da suplementação materna durante a gestação, para proporcionar uma melhor qualidade de vida para mãe, assim como prevenir o aparecimento de malformações congênitas decorrentes da falta de vitaminas. Este presente estudo teve como objetivo, analisar criticamente os estudos disponíveis na literatura sobre diferentes suplementações gestacionais e seus efeitos preventivos contra malformações congênitas e outros problemas embrionários e fetais.

2 METODOLOGIA

O tipo de estudo realizado foi a Revisão Integrativa da Literatura (RIL), já que, diante da grande quantidade de trabalhos disponíveis sobre o tema abordado, faz-se necessário compilar todas as informações em um único documento para facilitar o estudo e o método escolhido é capaz de fazer isso. Por meio deste trabalho, tornar-se-á mais possível realizar uma revisão detalhada e produtiva a respeito da suplementação durante a gestação (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

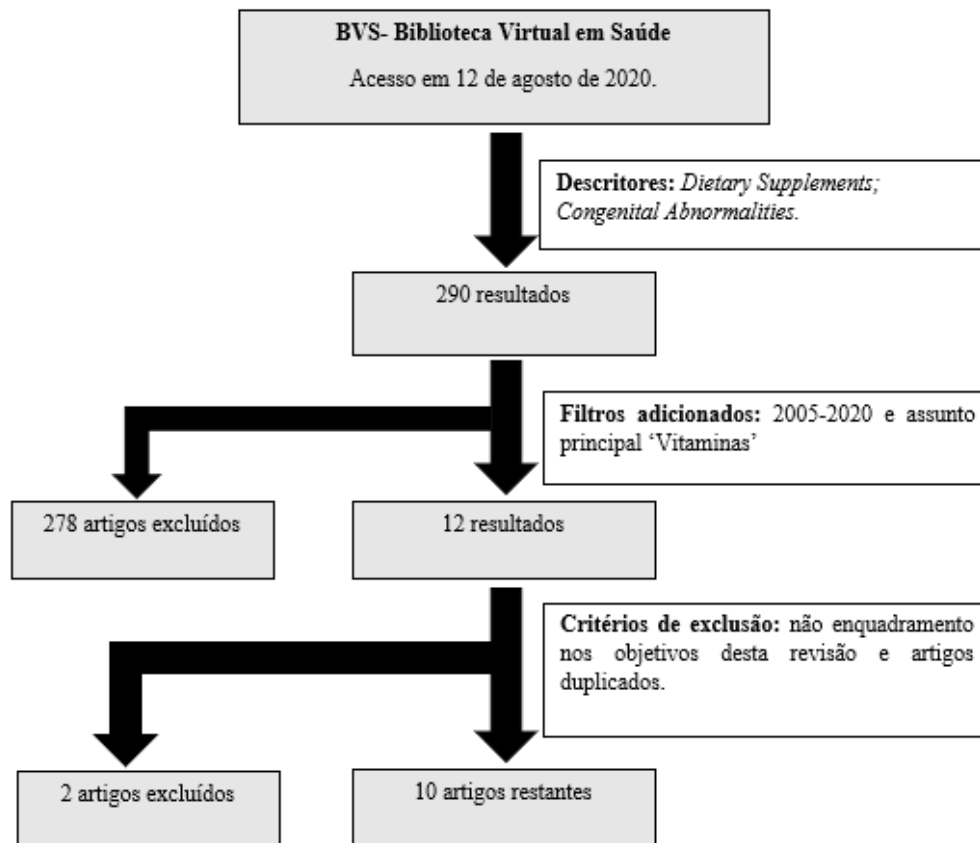
Com o intuito de realizar com excelência a RIL, seis etapas foram seguidas, sendo elas: primeiro uma pergunta norteadora foi escolhida; os critérios de inclusão e exclusão foram elaborados em seguida; os trabalhos encontrados foram avaliados e, nos artigos pré-selecionados, foram feitas leitura, análise e interpretação dos resultados; finalmente foi feita a realização da discussão sintetizando o que foi encontrado.

A questão norteadora usada neste estudo foi: Quais estudos presentes na literatura abordaram suplementações maternas como terapia preventiva de doenças ou malformações congênitas?

A pesquisa foi feita por dois revisores, para maior autenticidade do trabalho. Utilizou-se a base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionando apenas artigos, publicados no período de 2005 e 2020 em inglês, espanhol, francês ou português, com os descritores 'Suplementos nutricionais' e 'Anormalidades congênitas' combinados pelo operador booleano 'AND', selecionando 'Vitaminas' como assunto principal.

A busca pelos trabalhos resultou em 12 estudos (Figura 1), sendo que parte deles foi excluída por estarem fora do tema abordado neste compêndio. Os critérios de inclusão foram os seguintes: abordar os efeitos de um tipo de suplemento em comparação com o placebo, ser um artigo publicado de 2005 até 2020 nos idiomas inglês, espanhol, francês ou português. Foram excluídos os artigos duplicados nos periódicos e os que não se enquadraram nos objetivos desta revisão.

Figura 1: Estratégias de busca dos artigos para a revisão integrativa da literatura.



Os artigos foram classificados de acordo com o nível de evidência, sendo eles: (1) revisões sistemáticas ou metanálise de relevantes ensaios clínicos; (2) evidências de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlados com alto rigor metodológico; (3) ensaios clínicos bem delineados sem randomização; (4) estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; (5) revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; (6) evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; (7) opinião de autoridades ou comitês de especialistas incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas (STILLWELL et al., 2010).

Após a análise crítica dos trabalhos selecionados foram criadas categorias com base nos tópicos principais abordados por eles, obtendo, dessa forma uma convergência com a literatura.

Tal análise foi realizada em 10 artigos, identificando seus núcleos e temáticas principais, gerando as categorias por meio dos assuntos que foram abordados com maior frequência. As categorias elaboradas foram: a incerteza entre a dose benéfica dos suplementos recomendados para as gestantes, comparação entre a utilização de

multivitamínicos com a utilização de apenas ácido fólico e o uso da suplementação durante a gestação para prevenção de anormalidades no tubo neural.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 10 artigos para compor esse trabalho, com base nos critérios de inclusão descritos previamente

Sobre a data de publicação dos arquivos selecionados, tem-se: um (10%) de 2016, um (10%) de 2012, um (10%) de 2011, dois (20%) de 2009, um (10%) de 2008, dois (20%) de 2007, um (10%) de 2006 e um (10%) de 2005.

Com a finalidade de sistematizar e condensar o conteúdo dos artigos analisados, foi-se elaborado um quadro sinóptico (Figura 2).

Figura 2: Quadro sinóptico com as principais informações obtidas através das análises dos artigos selecionados.

Código	A1	A2	A3	A4	A5
Nome do trabalho	Dietary supplements and disease prevention - a global overview.	Association between maternal prenatal vitamin use and congenital abnormalities of the genitourinary tract in a developing country	Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects.	Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities.	Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register.
Ano	2016	2012	2011	2009	2009
Objetivo	Resumir as principais publicações sobre suplementação para orientar os profissionais de saúde.	Investigar a associação entre a suplementação multivitamínica durante o pré-natal e malformações do trato urinário em recém nascidos colombianos.	Realizar uma revisão sobre os efeitos do ácido fólico na prevenção de erros no fechamento do tubo neural e apontar os três principais problemas ainda não resolvidos sobre o tema.	Discutir alguns estudos e serviços que cuidam da parte de malformações congênitas da Hungria e procurar responder qual a melhor dose de ácido fólico para prevenir malformações e também averiguar se o ácido fólico é mais eficaz sozinho ou em associação com outras vitaminas.	Investigar o efeito da suplementação com ácido fólico, pré-gravidez em mulheres com epilepsia.
Método	Trata-se de uma revisão narrativa da literatura.	Caso-controle iniciado em 2001 com natimortos e recém nascidos pesando mais do que 500g que foram identificados alterações no trato genitourinário na hora do parto ou por meio de ultrassom. Coletaram-se de cada mãe os fatores que podem estar associados a essa anomalia e foram realizadas reuniões para a discussão desses casos uma vez por mês com uma equipe multiprofissional. Utilizando um complexo multivitamínico durante os três semestres de gestação e comparando com o uso do ácido fólico.	Foi-se realizado primeiramente uma revisão da literatura sobre o uso da suplementação e a partir dos resultados encontrados nos estudos selecionou-se três tópicos que menos se conhecem a respeito do assunto sendo eles: anormalidades cardiovasculares congênitas; deve-se utilizar apenas o ácido fólico ou também um complexo de múltiplas vitaminas e qual a melhor dose de ácido fólico.	Revisão narrativa da literatura.	Estudo observacional e prospectivo de mulheres grávidas com e sem suplementação de ácido fólico sem desfecho de nascimento conhecido, calculando-se a taxa MCM. Análise de tipo de malformação, as drogas utilizadas e se houve o uso de ácido fólico. A dose de ácido fólico utilizada foi de 5mg ou 400 microgramas, sendo que algumas mulheres utilizaram a suplementação antes da gravidez e outras não.
Resultados e discussão	A dieta adequada pode fazer com que as pessoas não necessitem de suplementação em casos de necessidades normais de nutrientes. Entretanto, nem todas as pessoas têm acesso ou consomem alimentos necessários para uma nutrição adequada. No caso das gestantes, torna-se importante suplementações para garantir o bem estar próprio e o bom desenvolvimento do embrião, podendo ser necessário nesse caso, suplementação com ácido fólico, cálcio, iodo e ferro.	Apenas 28,7% dos casos em que malformações estavam presentes a mãe da criança utilizou suplementação com multivitaminas, enquanto que, no grupo de crianças sem malformações no trato genitourinário 62% das mulheres utilizaram. Tal resultado mostrou que o complexo multivitamínico pode ser eficaz na prevenção das malformações analisadas pelo estudo, porém estudos prospectivos devem ser feitos com o fim de averiguar essa sentença.	A cada 1000 crianças 7 ou 8 nascem com malformações cardiovasculares o uso do ácido fólico na prevenção dessa anormalidade teve 40% de eficácia. Devem-se ser estudados os mecanismos de atuação do ácido fólico e das multivitaminas utilizadas como suplemento na gravidez para evitar o máximo de anormalidades congênitas possíveis com a máxima eficácia. O uso de ácido fólico associado a múltiplas vitaminas mostrou-se mais eficaz, entretanto, o uso apenas do ácido fólico é mais simples e barato do que quando ele está combinado com outros nutrientes. A melhor dose de ácido fólico ainda necessita de investigação, mas a dose padronizada é capaz de reduzir as malformações congênitas.	O serviço húngaro voltado para a prevenção pré natal de malformações congênitas teve seu início em 1984, foi-se visto, por meio da suplementação, uma redução de 20 pessoas a cada 1000 com malformações congênitas e tal resultado foi confirmado com um coorte húngaro, entretanto, a dose e o melhor tipo de suplementação não foram definidos.	Dentre 1935 crianças, cujas mães receberam ácido fólico antes da gravidez, 76 tiveram malformações importantes tirando as do tubo neural e oito doentes por malformações do tubo neural, no caso das mães que não receberam tal suplemento até o final (2375) os resultados foram respectivamente 53 e 8 casos de malformações que não são do tubo neural e do tubo neural.
Conclusão	Apesar de a dieta proporcionar os nutrientes necessários, pessoas em países em desenvolvimento e pessoas mais velhas tendem a não consumir todas as variedades de alimentos, sendo necessária a suplementação. Gestantes e pessoas com dificuldade de absorção de vitaminas também podem se beneficiar da suplementação. Uma suplementação exagerada pode trazer malefícios, mas novos estudos devem ser realizados para investigar esse fator.	O uso de múltiplas vitaminas podem diminuir o risco de malformações no trato genitourinário, entretanto a dose da suplementação e as malformações desse sistemas que são mais beneficiadas por essa terapia devem ser melhor estudadas	A utilização de ácido fólico e multivitamínicos é um avanço muito grande na prevenção primária de malformações, entretanto, tendo em vista seu baixo uso em alguns países a conscientização sobre seu uso e seus benefícios devem ser reforçadas.	A Hungria possui uma história recente com a luta contra malformações congênitas, porém, alguns estudos já foram realizados no país, faz-se necessários novos estudos para acabar com as dúvidas ainda presentes.	Houve um resultado desfavorável ao uso de ácido fólico pré-gestacional, porém outros estudos devem ser realizados para comprovar tal fato.
Nível de evidência	V	IV	V	V	III

Figura 2: Continuação.

Código	A6	A7	A8	A9	A10
Nome do trabalho	Vitamin and mineral supplements.	Prise de suppléments multivitaminiques pour la prévention primaire des anomalies congénitales: application d'une pratique clinique préventive. / [Multivitamin supplement for primary prevention of birth defects: application of a preventive clinical practice].	Pre-conceptual vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies.	Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis.	Reported multivitamin consumption and the occurrence of multiple congenital anomalies.
Ano	2008	2007	2007	2006	2005
Objetivo	Condensar o conhecimento presente na literatura sobre vitaminas e minerais utilizadas como suplemento, com o fim de facilitar a prática clínica.	Verificar se as recomendações de suplementações feitas pelos profissionais de saúde realmente incentivam as mulheres a ingerir esses produtos.	Fornecer um material capaz de auxiliar os profissionais de saúde no que tange a suplementação com ácido fólico e multivitaminicos.	Investigar o efeito protetor contra malformações congênitas de multivitaminicos incluindo o ácido fólico.	Verificar se os multivitaminicos estão ou não associados ao acontecimento de várias anomalias congênitas em um mesmo bebê.
Método	Revisão narrativa da literatura.	Análises estatísticas com mulheres que consumiram e mulheres que não consumiram suplementações comparando-as levando em conta variáveis psicossociais que podem influenciar os resultados dos estudos. O estudo foi feito com 323 mulheres de 18 até 45 anos. Sendo que 70% das mulheres que almejavam a gravidez não estavam tomando o ácido fólico.	Revisão narrativa da literatura utilizando como base de dados Medline, Pubmed e Biblioteca Cochrane com artigos publicados entre 1985 e 2007.	Trata-se de uma metanálise, em que foram incluídos artigos das bases: Medline, PubMed, EMBASE, Toxline, Healthstar, and Cochrane databases que foram publicados entre 1966 e 2005.	Caso controle com bebês que possuem duas ou mais malformações congênitas afetando, ao menos, dois sistemas importantes, sendo que foi um estudo randomizado e as informações de consumo de vitaminas foi passada por telefone pelas mães. Houve mulheres que usaram desde o período periconcepcional, que usaram somente no primeiro trimestre e as que não usaram.
Resultados e discussão	O estudo avalia diversos casos em que a suplementação foi realizada. Em algumas delas, como doenças cardiovasculares e câncer, tem-se resultados maléficos dependendo da dose ou então o benefício não foi absolutamente testado. Já em outros casos, como na gestação e no pós-menopausa algumas suplementações possuem grande recomendação, como cálcio e ácido fólico. O estudo avalia, ainda, a influência de certos medicamentos no papel das vitaminas e sugere algumas intervenções para conter esse efeito.	A recomendação dos profissionais de saúde foi efetiva na maioria dos casos, entretanto, apenas 41% das mulheres foram orientadas a consumir suplementos.	É claro na literatura que o uso de ácido fólico em associação com outras vitaminas podem reduzir, e muito, as chances de surgir um neonato com malformações congênitas. No entanto, há um custo da suplementação, o que pode tornar inviável esse cuidado aos economicamente menos favorecidos. Após a suplementação com ácido fólico reduziu-se em 53% os casos de espinha bifida, 38% os de anencefalia e 31% de encefalocele.	41 dos 92 estudos encontrados foram selecionados através do critério de inclusão. Identificou-se redução de malformações com o uso da suplementação tendo respectivamente os odds ratio 0,67; 0,78; 0,48 em malformações no tubo neural, cardiovasculares e nos membros.	A utilização de multivitaminicos foi associado a múltiplas malformações congênitas quando utilizado periconcepcional, sendo que as anomalias obstrutivas urinárias foi a mais comum.
Conclusão	Deve-se sempre tomar cuidado com a dose da suplementação, pois uma dose maior de certa suplementação pode aumentar o risco de câncer de próstata, por exemplo, entretanto, há situações como na gravidez que a suplementação é extremamente benéfica.	As orientações dos médicos e outros profissionais de saúde, melhoram a saúde da população e medidas devem ser feitas para facilitar a associação do conhecimento teórico com a prática clínica.	Deve-se orientar sempre as gestantes sobre os benefícios da suplementação, mas também levar em conta a questão socioeconômica, buscando caminhos para a aquisição de suplementos necessários.	A utilização de multivitaminicos com o ácido fólico trouxe benefícios além dos já conhecidos no tubo neural, deve-se, portanto, considerar a utilização de outras vitaminas e não somente o ácido fólico.	O resultado mostrou um prejuízo da suplementação periconcepcional, entretanto, novos estudos devem ser feitos para constatar essa informação.
Nível de evidência	V	III	V	I	IV

Dentre os locais de publicação apenas um se repete que é o Journal of obstetrics and gynaecology Canada, repetido duas vezes o que compõe 20% de todos os locais de publicação. Os demais jornais e revistas que apresentaram algum estudo selecionado tem a presença de 10% do total.

Dentre os artigos analisados, 40% (A9, A8, A4, A3) procuraram investigar o papel da suplementação de multivitaminicos em comparação com apenas o ácido fólico. Outros 20 % (A3, A4) buscaram evidenciar a dose adequada de suplementação de ácido fólico.

Categoria I - A incerteza entre a dose benéfica dos suplementos recomendados para as gestantes.

Dentre os artigos selecionados e avaliados nos resultados, 4 deles (A1, A3, A4, A6), correspondendo a 40%, abordam o tema da falta de padronização da dose dos suplementos, para se obter a maior eficácia ou evitar efeitos indesejados.

Sabe-se que a falta de vitamina D é um problema de saúde pública em diversos países. Tal falta de vitamina parece estar atrelada ao risco de desenvolvimento de autismo. Visando estabelecer uma dose segura adequada para suplementação, um estudo demonstrou que doses acima de 40 ng/mg tiveram benefícios na prevenção do autismo.

Atualmente, a dose recomendada pela Endocrine Society é de 40-60 ng/mg; estudos relacionados ao limite máximo de administração são escassos (CANNELL, 2017).

No que tange ao ferro, é válido ressaltar que apesar da sua suplementação ser recomendada quando há a falta desse nutriente no organismo materno, quando a adição do ferro suplementado é feita para a gestante que já possui níveis de ferro suficiente em seu organismo isso pode ser danoso. Um dos prejuízos que tal suplementação, nessas condições, pode trazer é o maior risco de infecções por microrganismos que utilizam do ferro como fonte de sobrevivência, tendo como exemplo a malária. Outra controvérsia é que se tem estudos insuficientes para comprovar o benefício da suplementação e o desenvolvimento neurocognitivo na infância, sendo assim, torna-se questionável a utilização de ferro adicional por todas as gestantes (MEANS, 2020). Existe ainda um modelo que demonstra que tanto a falta quanto o excesso desse nutriente causa prejuízos, fundamentando-se em um gráfico em forma de “U”, onde o meio tem-se a quantidade adequada sem prejuízos e as extremidades com problemas derivados do ferro (BRANNON; TAYLOR, 2017).

Níveis adequados de ácido fólico são essenciais para o bom desenvolvimento embrionário e fetal, principalmente em relação ao sistema nervoso. Entretanto, alguns estudos têm correlacionado a suplementação deste composto com o desenvolvimento de condições adversas. RAMÔA e colaboradores (2018) relataram que altas doses (superiores a 800 microgramas) de ácido fólico durante a gravidez, podem estar relacionadas com o desenvolvimento de asma na infância. Embora alguns estudos correlacionem o seu uso ao desenvolvimento de autismo, a maioria das pesquisas incentiva a suplementação de ácido fólico antes e durante a gestação (MAIA et al., 2020).

Foi demonstrado também que o ácido fólico em doses maiores do que 5 mg/ dia levou ao desenvolvimento de anemia por falta de vitamina B12, prematuridade, diminuição da velocidade de crescimento do embrião no útero e deficiência de zinco. Entretanto, quando utilizado em doses corretas leva a vários benefícios como a prevenção de defeitos no fechamento do tubo neural (UGALDE et al., 2019).

Conclui-se, destarte, que as suplementações devem ser prescritas e empregadas no dia-a-dia da gestante, porém sempre com cautela para não ultrapassar a dose máxima indicada para aquele nutriente (UGALDE et al., 2019).

Categoria II - Comparação entre a utilização de multivitamínicos com a utilização de apenas ácido fólico.

Outro tópico muito discutido nos artigos selecionados para compor essa revisão foi a comparação entre o uso do ácido fólico em monoterapia e com a suplementação de outras vitaminas. Quatro (A9, A8, A4, A3) dos dez estudos abordaram a temática, correspondendo a 40% dos trabalhos destrinchados nos resultados.

Segundo a diretriz da Organização Mundial da Saúde (OMS), somente a suplementação com ácido fólico não é o suficiente para suprir todas as necessidades da mulher grávida. É exposto que há também a necessidade da implementação da suplementação diária de ferro concomitante ao uso de ácido fólico, pensando, principalmente, em prevenir anemia ferropriva e o baixo peso ao nascimento (OMS, 2013).

Um estudo nos Estados Unidos identificou que mais de 90% das mulheres grávidas fazem a suplementação com multivitamínicos. Tal estudo, reitera a necessidade de cálcio, ferro e ácido fólico, evidenciando também que a monoterapia com ácido fólico não abrange toda a necessidade da materna e fetal. Fica evidente, ainda, a dificuldade de decidir a dose adequada, uma vez que os estudos existentes na atualidade não são totalmente conclusivos nesse aspecto (BROWN et al., 2020).

Um estudo feito na Malásia investigou a dose semanal de ferro e ácido fólico que possui um maior efeito neuroprotetor contra malformações no tubo neural. Observou-se que uma dose de 2,8 mg de ácido fólico, ou seja, sete vezes maior do que a recomendada atualmente, teve maiores índices protetores do que 0,4 mg, que é a dosagem padrão (SAMSON et al., 2020).

Zhang e colaboradores (2020) demonstraram que suplementação de ácido fólico, quando associado a vitaminas B6 e B12 durante o primeiro trimestre gestacional, foi capaz de diminuir o índice de defeitos cardíacos congênitos. Além disso, este presente trabalho demonstra a importância da dieta materna adequada para o bom desenvolvimento da gestação.

É válido ressaltar que, embora a suplementação com multivitamínicos seja benéfica, deve-se levar alguns fatores como a adesão da paciente e sua perspectiva socioeconômica. Embora o uso de multivitamínicos seja recomendado para gestante, o uso do ácido fólico como único suplemento torna-se mais acessível economicamente e reduz a chance de um possível esquecimento. Sabe-se que o esquecimento corresponde a causa de 66,9% da não adesão ao uso dos suplementos (PATHIRATHNA et. al., 2020).

Categoria III - O uso da suplementação durante a gestação para prevenção de anormalidades no tubo neural.

O uso da suplementação gestacional visando a prevenção de malformações do tubo neural foi assunto abordado em três (A5, A8, A9) dos dez artigos selecionados por meio dos critérios de inclusão e exclusão, compondo 30% dos trabalhos escolhidos e analisados.

O ácido fólico é o principal composto utilizado na prevenção de defeitos no tubo neural. Estudos demonstram tais efeitos benéficos desta vitamina tanto em suplementações realizadas no início da gestação quando nas iniciadas em períodos prévios à gravidez. A taxa de adesão ao uso deste suplemento é de cerca de 42% em mulheres em idade fértil não grávidas e de cerca de 83% em mulheres gestantes. Embora alta, esta adesão das mulheres grávidas geralmente ocorre tardiamente ao período recomendado de implementação e, sendo assim, o defeito no tubo neural já pode ter sido instalado (WIERZEJSKA; WOJDA, 2020). Um estudo realizado em 2016 com gestantes, revelou que 59,1% sabiam da importância desta suplementação e somente 39,4% tinham conhecimento de que o consumo suplementar de ácido fólico deveria começar antes da gestação. A malformação do tubo neural mais comum é a espinha bífida aberta, que pode culminar com sintomas como paralisia da bexiga e dos membros inferiores, além de problemas no trato gastrointestinal (COSP et al., 2016).

A influência genética nos defeitos do tubo neural não pode ser desprezada - 14 genes já foram associados ao maior risco de desenvolver prejuízos na formação do sistema nervoso central. Associado ao fator genético, temos a falta de suplementação com ácido fólico em mulheres em idade fértil. Essa última adversidade pode ser reduzida com uma melhor conscientização, aconselhamento genético e educação em saúde (MISHRA; BARIK; MAHAPATRA, 2020).

Testou-se também o impacto da fortificação com ácido fólico nas farinhas de trigo e de milho em 56 países distintos. Com tal nutriente adicionado a estes alimentos, estimou-se que 65.380 casos de espinha bífida e anencefalia foram evitados, sendo, portanto, essa uma medida muito importante para a prevenção de efeitos no tubo neural e mostrando com isso que o ácido fólico tem um papel central no bom desenvolvimento deste sistema. Ademais, o estudo ainda concluiu que até 23% dos casos de espinha bífida e anencefalia poderiam ser evitados em todo mundo com a adição de ácido fólico nas farinhas, já que são alimentos muito consumidos em grande parte do globo (KANCHERLA et al., 2020).

Pode-se concluir, destarte, que a suplementação com multivitamínicos é de suma importância na profilaxia de malformações congênitas. Ademais, a suplementação

também se faz importante para a prevenção de doenças maternas, que podem culminar em prejuízos para o embrião, como é o caso da anemia ferropriva.

Além disso, é válido destacar que a suplementação deve ser realizada até mesmo por mulheres que não estão grávidas, mas estão em idade fértil, uma vez que a descoberta da gestação pode ser tardia à instalação dos defeitos congênitos. Cabe destacar, nesse momento, a importância da educação em saúde que deve ser feita por profissionais de saúde, para orientar sobre a suplementação de forma preventiva, uma vez que muitas mulheres não possuem a informação do correto momento para iniciar o consumo de multivitamínicos (durante o período fértil), ou não tem conhecimento sobre a importância deste ato, tanto para a saúde materna quanto fetal.

Observamos através desta revisão que a suplementação multivitamínica traz mais benefícios às mulheres do que aquela feita com ácido fólico em monoterapia. Porém, cabe destacar a importância da percepção e sensibilidade do profissional médico em relação a sua paciente— critérios como condições socioeconômicas e protocolos terapêuticos devem ser levadas em consideração para maior adesão ao tratamento. Assim, é imprescindível individualizar a prescrição com base em fatores biopsicossociais que fazem parte da vida da mulher.

Vale pontuar, por fim, que os principais nutrientes suplementados, hodiernamente, são: ácido fólico, vitaminas do complexo B, sais de ferro e vitamina D e, embora comumente recomendados como suplementação, observamos muitas vezes, uma falta de padronização nas doses efetivas recomendadas.

Vários estudos estão sendo atualmente desenvolvidos para averiguar a importância da adesão da suplementação de novos nutrientes pela mulher em idade fértil, visando uma gestação com menos risco tanto para a mãe quanto para o embrião/feto, seja evitando doenças na gestante, seja prevenindo possíveis malformações congênitas.

REFERÊNCIAS

AMORIM, M. M. R. de et al. Impacto das malformações congênitas na mortalidade perinatal e neonatal em uma maternidade-escola do Recife. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 6, supl. 1, p. s19-s25, May 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292006000500003&lng=en&nrm=iso>. access on 11 Jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292006000500003>.

AREIA, A. L. et al . Anemia na gravidez e no puerpério Normas de Orientação da SPOMMF. **Acta Obstet Ginecol Port**, Coimbra , v. 13, n. 2, p. 127-133, jun. 2019 . Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302019000200011&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 09 ago. 2020.

BJØRKE-MONSEN, A. Impact of Pre-Pregnancy BMI on B Vitamin and Inflammatory Status in Early Pregnancy: An Observational Cohort Study. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 776, 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5188431/>. Access on 11 Aug. 2020.

BRANNON, P. M.; TAYLOR, C. L. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. **Nutrients**, v. 9, n. 12, p. 1327, 2017. Available from:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748777/>>. Access on 21 May. 2021.

BROWN, L. L. et al. Physiological Need for Calcium, Iron, and Folic Acid for Women of Various Subpopulations During Pregnancy and Beyond.**J Womens Health (Larchmt)** . 2020. Available from:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164624/>. Access on 09 dec. 2020. 10.1089/jwh.2020.8873.

CANNELL, J. J. Vitamin D and autism, what's new? **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 18, n. 2, p. 183-193, 2017. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11154-017-9409-0>. Access on 08 Dec. 2020.

CHEN, L. et al. Effects of Maternal Vitamin D3 Supplementation on Offspring Epigenetic Clock of Gestational Age at Birth: A Post-hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial.**Epigenetics**, v.15, n. 8, p. 830-840, 2020. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2020.1734148>. Access on 09 Aug. 2020.

COSP, M. R. et al . Conocimiento del consumo de ácido fólico y su relación con los defectos del tubo neural en mujeres púerperas. **Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud**, Asunción , v. 14, n. 1, p. 57-63, Apr. 2016 . Available from <http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181295282016000100009&lng=en&nrm=iso>. access on 09 Dec. 2020. [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(01\)57-063](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(01)57-063).

CZEIZEL, A. E.; BÁNHIDY, F. Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.**, v. 14, n. 3, p. 291-6, 2011. Available from: https://journals.lww.com/clinicalnutrition/Abstract/2011/05000/Vitamin_supply_in_pregnancy_for_prevention_of.14.aspx. Access on 10 Dec. 2020.

CZEIZEL, A. E. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v. 85, n. 4, p. 260-8, 2009. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1002/bdra.20563>. Access on 10 Dec. 2020.

FEDERACAO BRASILEIRA DAS ASSOCIACOES DE GINECOLOGIA E OBSTETRICIA. Assistência pré-natal: parte II. **Rev. Assoc. Med. Bras.** [online]., vol.54, n.1 [citado 2020-07-27], p.7-8, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302008000100009&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302008000100009>.

FERNÁNDEZ, N. et al. Association between maternal prenatal vitamin use and congenital abnormalities of the genitourinary tract in a developing country. **J. Pediatr. Urol.**, v. 8, n. 2, p. 121-6, 2012. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-5131\(11\)00178-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-5131(11)00178-1). Access on 10 Dec. 2020.

GOH, Y. I. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. **J Obstet Gynaecol Can .**, v. 28, n. 8, p. 680-689, 2006. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216316322277?via%3Dihub>. Access on 10 Dec. 2020.

HA, A. V. V. et al. Low Prevalence of Folic Acid Supplementation during Pregnancy: A Multicenter Study in Vietnam. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2347, 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835766/>. Acessos em 08 de agosto de 2020. Access on 08 Aug. 2020.

HAMRICK, I.; COUNTS, S. H. Vitamin and mineral supplements. **Prim Care.**, v. 35, n. 4, p. 729-47, 2008. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095-4543\(08\)00044-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095-4543(08)00044-4). Access on 10 Dec. 2008.

JACOB, Miguel; BRITO, Nelson. Suplementação de iodo na gravidez: qual a importância?. **Rev. Port. Sau. Pub.**, Lisboa , v. 33, n. 1, p. 107-119, jun. 2015 . Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-90252015000100012&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2014.07.003>.

JORGENSEN, J. M. et al. Effects of lipid-based nutrient supplements or multiple micronutrient supplements compared with iron and folic acid supplements during pregnancy on maternal haemoglobin and iron status. **Maternal & child nutrition**, v. 14, n. 4, p. e12640, 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175407/>. Access on 09 Aug. 2020.

KANCHERLA, V. et al. A 2019 global update on folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. **Birth Defects Res .**, 2020. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdr2.1835>. Access on 10 Dec. 2020. 10.1002/bdr2.1835.

LEMONS JUNIOR, H. P.; LEMOS, A. L. A. Vitamina E e gravidez. **Diagnóstico & Tratamento**, v. 14, n. 4, p. 152-5, 2009). Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2009/v14n4/a152-155.pdf>. Acesso em 11 Ago. 2020.

MAIA, C. S. et al. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. **J. bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 4, p. 231-243, Dec. 2019. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852019000400231&lng=en&nrm=iso>. Access on 09 Dec. 2020. Epub Feb 14, 2020. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000251>.

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. 1, p. 196, 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672132/>. Access on 08 Aug. 2020.

MEANS, R. T. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 447, 2020. Available from: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071168/>>. Access on 21 May. 2021.

MISHRA, P.; BARIK, M.; MAHAPATRA, A. Molecular Genetics involved in Neural Tube Defects: Recent Advances and Future Prospective for Molecular Medicine. **Neurol. India.**, v. 68, n. 5, p. 1144-1150, 2020. Available from: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2020;volume=68;issue=5;spage=1144;epage=1150;aulast=Mishra>. Access on 10 Dec. 2020. 10.4103/0028-3886.299136.

MORIN, P. et al. Prise de suppléments multivitaminiques pour la prévention primaire des anomalies congénitales Application d'une pratique clinique préventive. **Can Fam Physician.**, v. 53, n. 12, p. 2142-2143, 2007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2231555/>. Access on 10 Dec. 2020.

MORROW, J. I. et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 80, n. 5, p. 506-11, 2009. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/80/5/506.long>. Access on 10 Dec. 2020.

OH, C.; KEATS, E. C.; BUTTA, Z. A. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 491, 2020. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/491/htm>. Access on 09 Aug. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2013. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77770/9/9789248501999_por.pdf Acesso em: 09 de dezembro de 2020.

PARISI, F. et al. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. **The journal of maternal-fetal e neonatal medicine**, v. 30, n. 15, p. 1787-1792, 2017. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2016.1224841>. Access on 09 Aug. 2020.

PARRETTINI, S; CAROLI, A.; TORLONE, E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes.

Front. Endocrinol. (Lausanne), 2020. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.611929/full>. Access on 11 Jan. 2021. 10.3389/fendo.2020.611929.

PATHIRATHNA, M. L. et al. Maternal Compliance to Recommended Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnancy, Sri Lanka: A Hospital-Based Cross-Sectional Study. **Nutrients.** v.12, n. 11, p. 3266, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113819/>. Access on 09 Dec. 2020.

RAMOA, A. et al. Suplementação excessiva com ácido fólico durante a gravidez e desenvolvimento de asma na infância: uma revisão baseada na evidência. **Rev Port Med Geral Fam,** Lisboa, v. 34, n. 2, p. 89-95, 2018. Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732018000200005&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em 09 dez. 2020.

RAUTIAINEN, S. et al. Dietary supplements and disease prevention - a global overview. **Nat. Rev. Endocrinol.,** v. 12, n. 7, p. 407-20, 2016. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.54>. Access on: 10 Dec. 2020. 10.1038/nrendo.2016.54.

RODRIGUES, L. S. et al. Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís, Maranhão, 2002-2011. **Epidemiol. Serv. Saúde,** Brasília, v. 23, n. 2, p. 295-304, jun. 2014. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742014000200011&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 11 jan. 2021.

SAMSON, K. L. et al. Weekly iron-folic acid supplements containing 2.8 mg folic acid are associated with a lower risk of neural tube defects than the current practice of 0.4 mg: a randomised controlled trial in Malaysia. **BMJ Glob. Health,** v. 5, n. 12, e003897, 2020. Available from: <https://gh.bmj.com/content/5/12/e003897.long>. Access on: 10 Dec. 2020. 10.1136/bmjgh-2020-003897.

SANTOS, Leonor Maria Pacheco; PEREIRA, Michelle Zanon. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 17-24, Jan. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000100003&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Aug. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000100003>.

SOUZA, Ariani I.; B. FILHO, Malaquias and FERREIRA, Luiz O. C.. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2002, vol.24, n.1 [cited 2020-07-27], pp.29-36. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842002000100006&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1806-0870. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000100006>.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo),* São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167945082010000100102&lng=en&nrm=iso. Acessos em 04 Abr. 2020. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

STILLWELL, S. B. et al. Evidence-based Practice, Step by Step: Searching for the Evidence. **Am. J. Nurs., Phoenix,** v. 110, n. 5, p. 41-7, 2010. Available from:

<https://insights.ovid.com/article/00000446-201005000-00024>. Access on 7 Apr. 2020. 10.1097/01.NAJ.0000372071.24134.7e.

TANWAR, V. S. et al. Maternal vitamin B 12 deficiency in rats alters DNA methylation in metabolically important genes in their offspring. **Mol. Cell Biochem.**, v. 468, n. 1-2, p. 83-96, 2020. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-020-03713-x>. Access on 11 Jan. 2021.

UGALDE, F. H. et al. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo?. **Rev.Med.Electrón., Matanzas** , v. 41, n. 1, p. 142-155, feb. 2019 . Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242019000100142&lng=es&nrm=iso>. accedido en 09 dic. 2020.

WIERZEJSKA, R.;WOJDA, B. Folic acid supplementation in pregnancy and prevention of fetal neural tube defects. **Przegl. Epidemiol.** v. 74, n. 2, 362-369, 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115226/>. Access on 09 Dec. 2020.

WILSON, R. D. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. **J Obstet Gynaecol Can.**, v. 29, n. 12, p. 1003-1013, 2007. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1701216316326858?via%3Dihub>. Access on 10 Dec. 2020.

YUSKIV, N.; HONEIN, M. A.; MOORE, C. A. Reported multivitamin consumption and the occurrence of multiple congenital anomalies. **Am J Med Genet A.**, v. 136, n. 1, p. 1-7, 2005. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1002/ajmg.a.30768>. Access on 10 Dec. 2020.

ZHANG, R. et al. Maternal B-vitamin intake and B-vitamin supplementation during pregnancy in relation to neonatal congenital heart defects: a case-control study with propensity score matching. **Eur. J. Clin. Nutr.** Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199851/>. Access on 09 of Dec. 2020.