
Artigo de Revisão

Nutrição gestacional e suas influências no neurodesenvolvimento fetal: Uma revisão integrativa

Gestational nutrition and its influences on fetal neurodevelopment: An integrative review



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i3.7856>

Mayanne Fernanda de Sousa^{1*}, Julia Pedrosa Gonçalves Tavares Lêdo¹, Ewerton Lenildo de Almeida Nascimento¹, Roseane Bezerra da Silva¹, Patrícia da Silva Klahr²

RESUMO

Introdução: Nutrição materna apropriada traz benefícios para a mãe e para o feto. Doenças, para ambos, podem ser evitadas com uma alimentação nutricionalmente completa e individualizado para a gestante. **Objetivo:** Descrever como a ingestão adequada, durante o período gestacional, de vitamina B12, ácido fólico, ferro, colina e ácidos graxos poliinsaturados (EPA e DHA) afeta o neurodesenvolvimento fetal. **Materiais e Métodos:** Revisão integrativa da literatura científica em artigos publicados entre os anos 2015 a 2020, nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola e francesa, com a combinação dos seguintes descritores: Desenvolvimento Fetal; Nutrientes; Dieta; Gravidez; Sistema Nervoso. **Resultados:**

De acordo com os estudos as recomendações adequadas, na gestação, para colina é 450mg/dia, ferro é de 27 mg/dia, ômega 3 é 1,4 g/dia, vitamina B12 2,6 µg/dia e de ácido fólico é 600 µg/dia. A ausência desses, em quantidades necessárias, acarreta problemas no fechamento do tubo neural, malformações genéticas e alterações no DNA. **Conclusão:** Os nutrientes analisados são imprescindíveis ao período gestacional. No absentismo de quantidades essenciais destes para mãe e feto, os prejuízos são enormes para o bebê, aumentam as chances de desenvolver doenças do Sistema Nervoso, principalmente em áreas responsáveis pelo aprendizado, cognição, memória além de, também elevar as possibilidades de malformações.

Palavras-Chave: Desenvolvimento Fetal; Dieta; Gravidez; Nutrientes; Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Introduction: Appropriate maternal nutrition brings benefits to the mother and fetus. Diseases, for both, can be avoided with a nutritionally complete and individualized diet for the pregnant woman. **Objective:** To describe how adequate intake of vitamin B12, folic acid, iron, choline and polyunsaturated fatty acids (EPA and DHA) during the gestational period affects fetal neurodevelopment. **Material and Methods:** Integrative review of scientific literature in articles published between 2015 and 2020, in Portuguese, English, Spanish and French, with the combination of the following descriptors: Fetal Development; Nutrients; Diet; Pregnancy; Nervous system. **Results:** According to the studies the appropriate recommendations, in pregnancy, for choline is 450mg/day, iron is 27 mg/day, omega 3 is 1.4 g/

¹ Graduando em Nutrição – Centro Universitário dos Guararapes (UniFG).

² Mestre em Ciências da Reabilitação; Doutoranda em Ciências da Reabilitação na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

***Autor Correspondente:** Centro Universitário dos Guararapes – UniFg.

Rua Comendador José Didier, 27 - Piedade, Jaboatão dos Guararapes - PE, 54400-160.

E-mail: mayannefernanda89@gmail.com

Submetido em: 23.11.2020

Aceito em: 09.01.2021

day, vitamin B12 2.6 µg/day and folic acid is 600 µg/day. The absence of these, in the necessary quantities, causes problems in the neural tube closure, genetic malformations and DNA changes. **Conclusion:** The nutrients analyzed are essential for the gestational period. In the absence of essential amounts of these for mother and fetus, the damage is enormous for the baby, increasing the chances of developing diseases of the Nervous System, especially in areas responsible for learning, cognition, and memory. Besides that, it also increases the possibilities of malformations.

Keywords: Fetal Development; Diet; Pregnancy; Nutrients; Nervous System.

INTRODUÇÃO

Adescoberta da gravidez, acarreta mudanças nutricionais, sabendo-se que haverá uma maior necessidade de ingestão de nutrientes essenciais, seja em forma de micro ou macronutrientes; conseqüentemente, será necessário adequar o consumo energético da mãe para que não ocorra uma restrição na disponibilidade de nutrientes ao bebê^{1,2}. Durante a gestação, é importante que o estado nutricional da gestante esteja equilibrado e adequado ao momento em que se encontra, visando amenizar as alterações fisiológicas, hormonais e emocionais, além disso, prover uma gravidez segura para ambos. Sendo assim, o acompanhamento nutricional é imprescindível, inclusive no momento pré-concepção (quando possível), para que possa ser evitado e/ou controlado o desenvolvimento de doenças para a mãe e para o bebê³.

De acordo com o Ministério da Saúde⁴, uma avaliação pré-concepcional fornece condições para preparar o corpo da mãe para a concepção de seu bebê. Entretanto, sabe-se que a maioria das gestações ainda que desejadas não acontecem totalmente planejadas. Contudo, a orientação nutricional, quando já estabelecida à gravidez, auxilia na prevenção e controle de doenças como Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), hipertensão, cardiopatias, dentre outras, evitando problemas orgânicos e sistêmicos. Este acompanhamento individualizado e adequado garante segurança e bem-estar à gestante e ao bebê. O primeiro trimestre é imprescindível na trajetória gestacional, em termos de desenvolvimento dos órgãos fetais

e nos trimestres consecutivos, a alimentação tem como papel principal o aprimoramento do desenvolvimento do encéfalo do bebê, fazendo assim, a área da nutrição materno e infantil, indispensável⁵.

É de suma importância fazer a suplementação de diversos nutrientes durante a gestação, os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (AGPICL) e a colina, por exemplo. Os AGPICL desempenham atividade na construção das membranas celulares e reservas metabólicas. Segundo Valenzuela⁶, o ômega-3 possui um impacto significativo na estrutura e função do cérebro, logo, são considerados imprescindíveis na questão de diferenciação e funcionamento das células cerebrais. A colina faz parte da constituição da membrana celular, através dos lipídeos e é encontrada na acetilcolina⁷. Segundo Freitas⁵ a ingestão desse nutriente, pela mãe em seu período gestacional, favorece a formação do tubo neural do feto.

Compreende-se que instituir a suplementação em mulheres grávidas justifica-se pelo fato destas apresentarem maior necessidade em comparação às não grávidas. É importante aumentar a ingestão de micronutrientes como vitaminas A, B12, C, ferro, zinco, folato, entre outros e enfatizar os seus efeitos danosos em caso de uma má nutrição com estes^{8,9}.

O ácido fólico (folato ou vitamina B9) é extremamente usado e indicado durante a gestação, indicado inclusive ingerir meses antes da concepção. Seus benefícios, no momento da gravidez contemplam a mãe, elevando a produção de seus eritrócitos (evitando a anemia), alargando o útero e favorecendo o crescimento da placenta. Já para o feto, a suplementação materna adequada de folato, contribui para o seu crescimento, reduzindo as chances de malformações congênitas^{10,11,12}.

Outro micronutriente importante é a vitamina B12, que assim como todas as vitaminas pertencentes ao complexo vitamínico B, é necessária para o metabolismo e preservação do SNC. Em conjunto com o folato, exerce uma atribuição considerável no metabolismo da homocisteína. É fundamental para a preservação da bainha de mielina ao redor dos neurônios e no processo síntese de neurotransmissores. Algumas doenças estão associadas à deficiência de vitamina B12, como: mielopatia, neuropatia,

distúrbios neuropsiquiátricos e, não tão frequente, a atrofia do nervo óptico. Crianças diagnosticadas com quadros relacionados à deficiência hereditária de cobalamina, possuem deterioração no SNC qualificado por perda de substância branca com mielinização retardada¹³.

A busca constante por informações científicas acerca da gestação, assim como a nutrição durante esse momento é de fundamental importância para a promoção da saúde do elo mãe-filho e, associado a isso, a prevenção de possíveis agravos tanto à genitora quanto ao bebê, discutindo as particularidades dos nutrientes essenciais e o seu papel durante a gestação bem como as implicações no neurodesenvolvimento fetal. O estudo da nutrição gestacional e os efeitos que ela pode proporcionar à mãe e ao bebê, são sempre importantes, visto que simples adequações podem influenciar no comportamento e hábito alimentar da criança e até mesmo, reduzir as chances de desenvolver doenças neuronais^{3,5}. O verdadeiro conhecimento teórico e prático acerca da neuronutrição proporciona orientação e promove maior qualidade de vida, amadurecimento de conhecimentos não tão difundidos pela população e traz consigo uma significativa justificativa de saúde e prevenção para um público muitas vezes carente de informações que contenham embasamento científico.

Sendo assim, esse artigo tem por objetivo, descrever como a ingestão adequada, durante o período gestacional, de vitamina B12, folato, colina e ácidos graxos poliinsaturados (EPA e DHA) afetam o neurodesenvolvimento fetal.

MÉTODO

Este artigo é uma revisão integrativa da literatura científica que selecionou artigos publicados de 2015 até 2020, publicados em português, inglês, espanhol e francês, utilizando a combinação dos seguintes descritores: Desenvolvimento Fetal/ Fetal Development/ Desarrollo Fetal/ Développement foetal; Nutrientes/ Nutrients/ Nutriments; Dieta/ Diet/ Régime alimentaire; Gravidez/ Pregnancy/ Embarazo/ Grossesse; Sistema Nervoso/ Nervous System/ Sistema Nervioso/ Système nerveux.

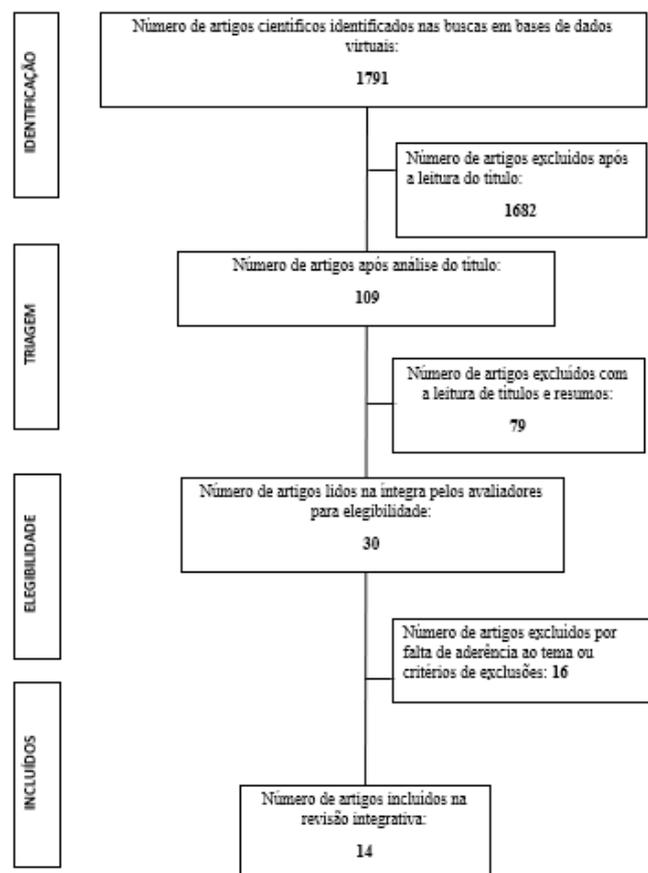
Os artigos que não se enquadraram nos critérios acima foram excluídos da análise. A busca

pelos artigos científicos foi realizada em outubro de 2020 e ocorreu nas seguintes bases de dados científicos: Portal da Capes, Bireme, PubMed e Google Acadêmico.

Como método para a seleção dos artigos, dois dos autores EN e JL analisaram todos os títulos e os resumos a fim de eleger somente aqueles que estiverem de acordo com os critérios de elegibilidade. Os artigos com resumos que não forneceram informações suficientes foram selecionados para análise na íntegra. Dois revisores independentes e cegados em relação a revisão e decisão do par, avaliaram os artigos na íntegra para definir aqueles que foram incluídos no estudo. Discordâncias foram resolvidas por consenso e, quando necessário, por um terceiro pesquisador (PK).

A seleção dos artigos está exemplificada no fluxograma (Figura 1). Após a definição dos artigos que foram incluídos na revisão, os autores realizaram a extração dos dados conforme quadro apresentado nos resultados¹⁴.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos científicos.



RESULTADOS

Tabela 1. Artigos selecionados nas bases de dados e incluídos na revisão integrativa

Procedência	Título do artigo	Autores	Vol, n, pág, ano	Considerações/Temática
Google acadêmico	Papel da colina na gestação humana: revisão da literatura.	Maciel, CLZ; Terrazzan, AC.	Vol. 03, n. esp, p. 481-492, 2017.	Os efeitos da Colina na saúde da gestante e do feto. Comprovou-se benefícios na quantidade de 550 mg/dia, para uma boa formação física e mental do feto e para a saúde da gestante.
Google Acadêmico	Ação dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, sobre a função executiva – identificando suscetibilidades com base no ambiente perinatal e na caracterização genética.	Rodrigues DM.	Monografia; 101 páginas; 2020	O efeito benéfico do ômega 3 na excitabilidade neurofuncional é comprovada pelo vigente artigo. Atentando-se ao fato de que uma boa oferta desse nutriente na gestação, pode ter impactos positivos na infância e saúde da criança.
Scielo	A influência dos ácidos graxos ômega 3 na gestação.	Brito WS et al	Vol.02, n.3, p.111-116, 2019.	A alimentação materna adequada e equilibrada na proporção ômega 6:ômega 3, durante o período pré gestacional, gestacional, parto e no puerpério, é benéfica para mãe e para o bebê.
Scielo	Uso de ácidos graxos poli-insaturados durante a gestação: Um estudo bibliográfico	Santos, ES et al.	Vol 11 (1), p. 1-10, 2019.	A relevância e importância da ingestão do ômega 3 e ômega 6 no período gestacional, promovendo prevenção de baixo peso ao nascer do bebê, assim como pré eclampsia, além de proporcionar equilíbrio e saúde materno-fetal.
PubMed	Neuroprotective Actions of Dietary Choline	Blusztajn JK et al.	Vol. 9; N. 815; Pag. 1-19; 2017.	No contexto deste estudo, a colina é um nutriente indispensável para uma boa saúde da mãe e do feto. Sendo a boa oferta de tal nutriente neuro preventiva e neuro protetora, evitando danos à memória e cognição, além de estimular o aprendizado e raciocínio.
Scielo	Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação	Maia CS et al.	Vol. 68 (4):231-243 2019	O impacto da suplementação de ácido fólico durante o período gestacional e período de pré concepção. Comprovou-se benefícios da suplementação de ácido fólico na prevenção do TEA nas doses recomendadas de 0,4 a 0,8 mg/dia.
Scielo	Ácido fólico: Uma abordagem acerca de benefícios e malefícios	Santos SAL; Lima AKBS.	Vol. 16, n. 4 p. 5-13, 2016.	O ácido fólico reduz complicações fetais quando consumido em quantidades adequadas, pois atua na formação sanguínea, imunologia e multiplicação celular. Contudo, em excesso, promove desequilíbrio na ação da vitamina B12, além de possível hiperatividade, náuseas e distensão abdominal.

Procedência	Título do artigo	Autores	Vol, n, pág, ano	Considerações/Temática
Google acadêmico	Utilização do ácido fólico na prevenção de doenças do tubo neural.	Da Silva EG et al.	Vol. 9, n. ed esp, p. 615-619, 2018.	Com o vigente estudo, comprovou-se que a anemia acomete 40% das grávidas a nível mundial. Sendo assim, fomentando carências de ferro e inadequações nutricionais. Tentou-se, com sucesso, relatar o papel indispensável do ácido fólico na prevenção e redução de doenças neurológicas no feto.
Google Acadêmico	O consumo de peixe durante a gravidez.	Maia CMS.	2016.	O peixe é a melhor fonte alimentar para oferta de forma suficiente do nutriente ômega 3 para a gestante, agindo diretamente na acuidade visual e neurodesenvolvimento cerebral do feto
Google Acadêmico	Mielomeningocelo – Da etiologia ao tratamento.	Real CC.	Dissertação - 51 páginas; 2018	As malformações neurais são fatores decisivos em morbidades clínicas. A ingestão deficiente em ácido fólico e diabetes gestacional, podem resultar em defeitos do tubo neural do feto.
Google Acadêmico	Cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo	Almeida AM.	Monografia; 34 páginas; 2015	A ingestão adequada de nutrientes como cálcio, fibras, vitamina D, vitamina K, potássio e colina podem prevenir e aliviar sintomas das perturbações de espectro de autismo (PEA), estimulando prevenção à distúrbios neurológicos no feto. Assim como suplementação da vitamina D, B9 e ômega 3 para amenizar os efeitos da doença no pré-natal e infância.
Google Acadêmico	Diagnósticos e exames laboratoriais da anemia megaloblástica por deficiência da vitamina B12 e ácido fólico.	Santana JD et al.	Vol. 13 – Núm. 1 – Pag. 1-11, 2016.	A pobre oferta de vitamina B12 e ácido fólico (B9) durante a gestação, pode resultar em problemas neurológicos e cardiovasculares. Um desses problemas é a anemia megaloblástica.
PubMed	Embarazo y lactância	Massari M et al.	Pag. 6-12; 2016.	Existe uma demanda maior por nutrientes na gestação e lactação. Em consonância a isto, carboidratos, lipídeos, vitamina D, vitamina B12, cálcio, fósforo (entre outros nutrientes) são de importância indescritível para o bom funcionamento cerebral e imunológico do feto.
PubMed	Multiple Micronutrients and Docosahexaenoic Acid Supplementation during Pregnancy: A Randomized Controlled Study	Flores- Quijano ME, Heller- Rouassant S.	Vol. 12; N. 2432; Pag. 1-16; 2020.	O vigente artigo fundamenta que o (DHA) é de fundamental relevância no que diz respeito ao neurodesenvolvimento visual, imunomodulador e sistema nervoso central do feto, devendo ser promovido nas quantidades ideais para fornecer homeostase corporal para a gestante e consequentemente para o feto.

DISCUSSÃO

A gestação é considerada um período delicado tanto para a mulher como para o feto no âmbito nutricional. A fonte primária de nutrientes para uma gestante deve ser proveniente de uma dieta equilibrada¹⁵. O organismo materno passa por muitas adaptações durante a gestação, com ajustes fisiológicos indispensáveis para que ocorra um adequado desenvolvimento fetal. Neste período, uma ingestão alimentar materna é fundamental para atender a grande necessidade nutricional para preservar o metabolismo e apoiar o desenvolvimento fetal^{16,17}.

Um nutriente exclusivo não pode ser considerado suficiente para garantir um aporte nutricional homeostático para a gestante, a nutrição envolve uma série de nutrientes que juntos nutrem e dão suporte ao organismo todo. Ter ciência desse funcionamento e da necessidade de uma amplo, diversificado e adequado aporte nutricional potencializa a saúde e a qualidade de vida¹³. Da alimentação materna que é passada para o feto, é de onde são retirados os nutrientes que fornecerão ao bebê a energia necessária para a formação, crescimento e desenvolvimento. A instabilidade de micronutrientes, como a deficiência de vitaminas B9 e B12, pode modificar a expressão do genótipo e induzir o fenótipo anormal¹⁹.

Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa – Ômega 3

Os ácidos graxos mais conhecidos são o ácido alfa-linoléico (ALA), precursor do ômega-3, responsável pela conversão em ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA); e o ácido linoléico (LA), precursor do ômega-6, convertido a ácido araquidônico^{20,21}. Esses ácidos encontram-se em concentrações elevadas em órgãos como o cérebro, sendo assim, essas substâncias apresentam importância indispensável para a formação e desenvolvimento cerebral do feto. De acordo com Darnell²², após os três meses de gestação, quando ocorre o fechamento do tubo neural, a massa cinzenta estrutura-se e o DHA rapidamente é armazenado em áreas do cérebro e córtex, que tem como funções a memória e o aprendizado²³⁻²⁶. Karr et al²⁷ declararam que, o ácido docosahexaenóico (DHA)

é de suma importância em todos os processos de funcionamento celular do cérebro, inclusive de todo sistema ocular e sistema nervoso central^{21,31}. Além disso, ele é um dos nutrientes fundamentais capaz de trabalhar na programação neural, potencializando o neurodesenvolvimento e minimizando a neuro-degeneração²⁸⁻³⁰.

O estado nutricional materno e a composição do ácido graxo da dieta no período gestacional e/ou lactação são fatores que estão fortemente associados ao neurodesenvolvimento fetal³². Vários estudos afirmam que ter uma dieta variada e equilibrada, com alimentos ricos nos mais diversos nutrientes, dentre eles o DHA, encontrado em peixes gordos, ao menos 2 vezes na semana, durante o momento pré-concepcional, gestacional e na lactação, fornecerá um aporte adequado de ácidos ômega-3 como uma maneira de prevenir e promover à saúde da mãe e do filho. Em seus estudos, Oken et al³⁴, corroboram com esses resultados, relatando que os ácidos graxos essenciais, do tipo ômega-3, quando ofertados em níveis adequados à gestante, fornecem resultados positivos para o feto, como um crescimento e desenvolvimento cognitivo adequados, além de uma boa acuidade visual³⁵.

Um estudo controlado e randomizado, com 906 mulheres, comprovou que as mulheres com menor grau de escolaridade, apresentavam maior deficiências de DHA. Confirmando assim, que a baixa instrução pode acarretar desnutrição, durante esse período³⁶. Esses dados ratificam um estudo com 92 grávidas, feito por Magalhães³⁷, em que as gestantes mais velhas e com maiores níveis de escolaridade, apresentaram em média uma maior ingestão de energia, proteína, carboidratos, gordura total, ômega 3, ômega 6, vitamina E, tiamina, riboflavina, folato, cálcio, ferro, magnésio e sódio.

Dos múltiplos benefícios fornecidos pelo DHA ao ser humano, nos fetos os de grande relevância são o crescimento global, e, o desenvolvimento de órgãos como olhos e o cérebro^{38,39}. E dos benefícios maternos, uma alimentação equilibrada em ômega 3, durante o período gestacional, atua na extensão do tempo de gravidez e evita o parto prematuro, promove o amadurecimento do colo do útero e reduz o risco de pré-eclâmpsia^{37, 40-43, 49}.

A combinação balanceada dos ômegas 6 e 3, deve ser de 4:1, respectivamente. Entretanto,

com refeições ricas em arroz e feijão, baixas em ingestão de peixes gordos, essa proporção foge do que é ideal, sendo assim, necessário suplementar os ácidos graxos do tipo ômega 3^{44,45}. Notarbartolo et al⁴⁶ concluíram que nos recém-nascidos, as enzimas que promovem o alongamento desses AGPI, estão ativas, de maneira que o os neonatos conseguem converter o ácido alfa-linolênico em DHA.

Akerele e Cheema⁴⁸, relataram que por volta do segundo trimestre de gestação há um crescimento cerebral mais elevado, evidenciando que este estágio da gestação é crítico para aquisição fetal de DHA. O terceiro trimestre, compreende o acúmulo mais acelerado de DHA, podendo chegar a um quantitativo de até 70mg por dia, principalmente no cérebro e tecido adiposo branco, servindo de reserva para o pós-nascimento. Este fato demonstra a importância de quantidades disponíveis de DHA da mãe para as elevadas demandas fetais, sobretudo nos períodos finais da gravidez.

Colina

A colina é um micronutriente essencial, solúvel em água e uma vitamina que faz parte do complexo B. É encontrada nos lipídeos da membrana celular e no neurotransmissor acetilcolina⁷. Caso, seja insuficiente, faz-se necessário a suplementação desse micronutriente⁵⁰.

Estudos com animais e humanos demonstraram que a colina tem manifestado efeitos neuroprotetores em vários modelos animais de disfunção neuronal⁵¹. Ela é transferida ao feto, via placenta. Um baixo consumo desse micronutriente pode acarretar de forma desfavorável os feedbacks maternos e fetais ao estresse⁵⁰⁻⁵².

O aporte na ingestão da Colina, em quantidades ajustadas à gestante, reduz as alterações no metabolismo lipídico do feto, por conseguinte, impactos a curto, médio e longo prazo, na vida do neonato, também diminuem⁵²⁻⁵⁴. Mulheres que apresentam dieta deficiente em colina, desenvolvem um risco 4 vezes maior de parir o bebê com defeito no tubo neural, e cerca de 2 vezes mais de ter fissura orofacial⁵⁵. Diminuição dos níveis de colina associam-se à esquizofrenia. A suplementação nutricional de colina gestacional tem a função de estimular a divisão celular do hipocampo⁵⁶⁻⁵⁸.

Com o crescimento e um desenvolvimento cerebral acelerados, o bebê, necessita de uma maior quantidade de colina⁵⁹. Um estudo com 180 mil grávidas, concluiu que o menor nível de colina se relacionava com o aumento da probabilidade de problemas no tubo neural⁶⁰.

Durante a gravidez, a colina é utilizada para produzir a lipoproteína fosfatidilcolina, que tem como função formar o cérebro do feto, priorizando o hipocampo e o encéfalo frontal, antes e após o nascimento. Em suas pesquisas Zeisel⁵² concluiu que este micronutriente fornece uma melhor resposta do feto ao estresse, uma vez que o seu consumo pelas mães, mostra níveis de cortisol reduzidos. Shaw⁶⁰, assim como Borges⁶¹ (2015) constataram que existe uma correlação entre o aumento do consumo de colina durante o período gestacional e a redução do risco de possíveis defeitos na formação do tubo neural (DFNT's).

Suplementar colina durante a gravidez, segundo estudos, pode favorecer diversos processos fisiológicos no feto, confirmando que essa ingestão adequada aperfeiçoa a função cognitiva, portanto, funcionando como um plano nutricional benéfico tanto para saúde da mãe, como para da criança⁵²⁻⁵⁵. A associação da colina com outros nutrientes, como ferro, cálcio, folato, zinco, vitamina A, C, D e complexo B, no momento gestacional, são benéficos a saúde da gestante, conferindo um período saudável, sem riscos para ela ou para o desenvolvimento do feto⁵.

Ácido Fólico

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel, também conhecida pelo nome de folato ou vitamina M. Para o feto, a suplementação materna adequada de folato, contribui para o seu crescimento, reduz as chances de malformações congênitas¹⁰⁻¹².

O déficit de ácido fólico, durante a gestação, pode trazer como consequência DFTN's do feto, que se inicia no primeiro trimestre¹⁸. Além disso, de acordo com Almeida⁶⁵, os efeitos negativos também englobam alterações na formação do DNA e outras modificações cromossômicas. Por vezes, a quantidade ofertada mediante alimentação desse nutriente é insuficiente, tanto para a mãe quanto para o bebê⁶⁶. O tubo neural é uma estrutura que dará formação ao cérebro e medula espinhal do feto⁶⁷.

Nasser et al⁷⁰ propõem que, suplementar o ácido fólico 90 dias antes de engravidar e no primeiro trimestre de gestação, alcança uma redução de até 95% dos casos de má-formação. Poltronieri et al⁷¹ em um estudo, concluiu que a maioria dos fetos que a mãe não recebeu aporte de ácido fólico adequado, durante o período indicado, apresentou malformações como a anencefalia e espinha bífida, em 90% dos casos e os 10% restante, com encefalocele. Maia et al⁷², concluíram em suas pesquisas, que o uso do ácido fólico antes e durante a gestação apresentam mais benefícios na incidência de autismo e malformações do que malefícios. Santos e Lima⁷³, em seu estudo mostram que o excesso desse nutriente, causa uma descompensação na vitamina B12, de maneira que gera um descontrole mitótico e quebra cromossômica.

Ferro

A gestação é um momento fisiológico que necessita de cautela quanto à oferta de o ferro. A sua deficiência associa-se a fatores de efeitos patogênicos e decorrentes aumentos nas taxas de morbimortalidade⁷⁴. De acordo com Brandão et al⁷⁵, o aumento do requerimento do ferro, durante o período gestacional, contribui para a formação do Sistema Nervoso Central do feto, que irá desenvolver atividades por meio das enzimas metabólicas cerebrais. Além disso, eles ainda concluem que a carência desse micronutriente é propício à alteração no metabolismo de neurotransmissores e na formação da bainha de mielina⁶².

Brioschi et al⁶³ afirmam que no nascimento, a insuficiência materna de ferro está correlacionada às mudanças no metabolismo dos neurotransmissores e na constituição da bainha de mielina do recém-nascido, sendo capaz de prejudicar o desenvolvimento do cérebro, levando a danos no desenvolvimento físico e mental, que são capazes de se tornar irreversíveis. Contudo, as bibliografias atuais são escassas.

Vitamina B12

A vitamina B12, é considerada fundamental para a preservação da bainha de mielina ao redor dos neurônios e síntese de neurotransmissores. No

organismo, a sua deficiência prejudica a bainha de mielina que cobre os nervos cranianos, espinhais e periféricos¹⁶. Conforme Goulart⁶⁴ (2010) cita em seu trabalho, as atividades da nutrição, vai além da prescrição dietética.

Conforme Beluska et al⁴¹ em seu estudo, as recomendações para gestantes com idade maior ou igual a 19 anos, recomenda-se a ingestão de 27 mg/dia de ferro, dividindo-se em ferro-heme, presente em alimentos de origem animal; e o ferro não-heme, presente em alimentos de origem vegetal. A recomendação de colina é de 450 mg/dia. O DHA e EPA, 1.4 g/dia. B9: 600 µg/dia. B12: 2.6 µg/dia.

Dentre os impasses desse momento, na vida da mulher, uma das grandes dificuldades para trazer equilíbrio homeostático nutricional durante a gestação, é a individualidade. Ofertar as necessidades nutricionais específicas e, ao mesmo tempo regularizar as interações entre os mais diversos nutrientes e modificações hormonais, é uma tarefa que requer conhecimento, estudos e experiência no assunto. Para apoiar as gestantes, o nutricionista se capacita ao longo da formação acadêmica e profissional. Com base em seus conhecimentos, habilidades e ética, é capaz de orientar de forma segura e adequada o aporte nutricional à gestante ao longo da formação, desenvolvimento e crescimento fetal.

CONCLUSÃO

Um aporte nutricional adequado de ácidos graxos poliinsaturados, colina, vitamina B12, ferro e ácido fólico, conferem benefícios tanto a mãe quanto ao bebê. Atuam na formação do sistema nervoso do feto, sendo indispensáveis, principalmente em áreas como o córtex e cérebro, que desempenham funções de memória e aprendizado, no hipocampo, estimulando a divisão celular, e na redução dos riscos de nascimentos de bebês com defeitos no tubo neural (DFNT's), malformação congênita e alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA). Outros benefícios são para o sistema ocular, cognição, formação da bainha de mielina.

Houve relatos de que níveis reduzidos de colina, pode associar-se à esquizofrenia. Porém, precisa ser mais bem estudado a fim de entender como acontece essa relação. Por outro lado, uma

vez adequada a ingestão, os níveis de cortisol da mãe mostram-se reduzidos, implicando em uma melhor resposta do feto ao estresse. Durante as buscas pelos artigos científicos nas bases de dados, foi difícil encontrar estudos recentes que abordassem vitamina B12 e/ou ferro durante o período gestacional, indicando uma lacuna a ser estudada. Entretanto, nos resultados encontrados ocorre a contribuição de ambos para o metabolismo e preservação do sistema nervoso, como também no cuidado com a bainha de mielina. A deficiência de ferro, causa problemas cognitivos, redução na capacidade de aprendizagem, concentração, prejuízos ao progresso físico e emocional da criança.

Portanto, um acompanhamento nutricional apropriado, desde o momento que se manifeste o interesse de ser mãe, é importantíssimo, principalmente para a formação adequada do feto como um todo, especialmente do sistema nervoso. Além disso, essa assistência promove um período confortável a gestante, evitando problemas de saúde como excesso de peso, diabetes gestacional e eclampsia.

REFERÊNCIAS

1. Domingos CP. Importância do estado nutricional da grávida no decurso da gestação. 2013. 60 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/41184/1/Importancia%20do%20estado%20nutricional%20da%20gravid%20no%20decurso%20da%20g.pdf>. Acesso em: 15 set. 2020.
2. Maciel CLZ, Terrazzan AC. Papel da colina na gestação humana: revisão da literatura. *Brazilian Journal of Development*. 2017; 3: 481-492.
3. Moreira MA, Lessa SS, Carrasco MG, Passamai LO, da Silva SS, Santiago HO. Perfil nutricional de gestantes acompanhadas em uma unidade de saúde da família. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2015; 8(4): 160-173.
4. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2012.
5. Freitas ES, Dal Bosco SM, Sippel CA, Lazzaretti RK. Recomendações nutricionais na gestação. *Revista Destaques Acadêmicos, CCBS/UNIVATES*. 2010; 2(3): 81-95.
6. Valenzuela AB, Nieto SK. Ácidos grasos omega-6 y omega3 en la nutrición perinatal: su importancia em el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Rev Chil Pediatr*. 2003; 74: 149-57.
7. Santos JL, Pereira MM. Utilização de colina em dietas para monogástricos. *PUBVET, Londrina*. 2010; 4(1), Ed. 106, Art. 716, 2010.
8. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West Jr KP, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016; 12(5): 274-289.
9. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131: S4:S213-53.
10. Della Lucia CM, da Silva ER, Ribeiro SMR, Pinheiro-Sant'Ana HM, Brandão SCC. Otimização de método para análise de folatos em hortaliças folhosas por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência. *Química Nova, São Paulo*. 2011; 34(2): 335-340. Acesso em: 03 out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422011000200029>.
11. Catharino RR, Godoy HT, Lima Pallone JA. Metodologia analítica para determinação de folatos e ácido fólico em alimentos. *Química Nova, São Paulo*. 2006; 29(5): 972-976. Acesso em: 03 out. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000500016>.
12. Lima JA, Catharino RR, Godoy HT. Folatos em vegetais: importância, efeito do processamento e biodisponibilidade. *Alimentos e Nutrição, Araraquara*. 2003; 14(1): 123-129, 2003.
13. González HF, Visentin S. Micronutrients and neurodevelopment: An update. *Arch Argent Pediatr, Buenos Aires*. 2016;06(114):570-575, jul. 2016. Disponível em: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n6a16e.pdf>. Acesso em: 03 out. 2020;
14. Souza MT, da Silva MD, de Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 8(1):102-6.

15. Urbaniak T, Klejewski A, Pisarska M, Kostecka E. Wpływ suplementacji diety na masę urodzeniową noworodka [Influence of dietary supplementation on newborn weight]. *Przegl Lek.* 2012; 69(10): 1015-20. Polish. PMID: 23421082.
16. Cazzola R, Russo-Volpe S, Miles EA, Rees D, Banerjee T, Roynette CE, et al. Age- and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis* 2007; 193: 159-167.
17. Rodrigues LP, Jorge SRPF. Deficiência de ferro na gestação, parto e puerpério. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010; 32: 53-6.
18. McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Loughheed J, Waler MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptual folic acid supplementation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2003; 25(2): 115–121.
19. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE. Periconceptual folate deficiency and implications in neural tube defects. *J Pregnancy* 2012;2012: 295083.
20. Silva JAP. Efeito da suplementação de óleo de peixe em marcadores da resposta inflamatória e do estado nutricional em indivíduos adultos com câncer colo-retal. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2011.
21. Waitzberg, DL. Ômega-3 o que existe de concreto? Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.nutritotal.com.br/publicacoes/files/644--MonografiaOmega3.pdf>>.
22. Darnell D, Gilbert SF. *Neuroembryology.* Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2016; 6: e215.
23. Rodrigues DM. Ação dos ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 sobre a função executiva-identificando suscetibilidade com base no ambiente perinatal e na caracterizações genética [Monografia]. Porto Alegre: Universidade federal do Rio Grande Do Sul; 2020. 101 p.
24. Rees A, Sirois S, Wearden A. Prenatal maternal docosahexaenoic acid intake and infant information processing at 4.5mo and 9mo: A longitudinal study. *Plos one* 2019; 14: e0210984.
25. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *Int J Mol Sci.* 2017;18: 2608.
26. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill Cosp X, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A. Suplementação com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA) para mães que amamentam para melhorar o crescimento e desenvolvimento infantil. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, CD007901.
27. Justin EK, Joel EA, Robert GW. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition through out the life span: a review. *Nutritional Neuroscience.* 2011; 14(5): 216-25. doi: [10.1179/1476830511Y.0000000012](https://doi.org/10.1179/1476830511Y.0000000012).
28. Haly-stoffel M, Levant BN. (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018; 17: 216-232.
29. De La Presa Owens S, Innis SM. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J Nutr.* 1990; 129: 2088-2093.
30. Merey LSF, Palhares DB, Porto KRA, Muller KTC. Ácidos graxos polinsaturados no sangue de gestantes suplementadas com ômega-3 e óleo de linhaça dourada. *Interações (Campo Grande) MS.* 2018; 19(4): 845-853. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/inter/v19n4/1518-7012-inter-19-04-0845.pdf>. Acesso em: 25/10/2020.
31. Mahan KL, Raymond JL. *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.* 2013. 13ª ed.
32. Stillwell W, Shaikh SR, Zerouga M, Siddiqui R, Wassall SR. Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts. *Reprod Nutr Dev.* 2005; 45: 559-579.
33. Brito WS, Passos XS, Maia YLM. A influência dos ácidos graxos ômega 3 na gestação. *Revista Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás- Rrs-Fesgo, Goiás.* 2019; 2(3): 111-116.
34. Oken E, Guthrie LB, Bloomingdale A, Platek DN, Price S, Haines J, et al. A pilot randomized controlled trial to promote healthful fish consumption during pregnancy: the Food for Thought Study. *Nutr.* 2013; 12(1): 1–11.
35. Innis SM. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(3): 734–741.

36. Prado E, Ashorn U, Phuka J, Maleta K, Sadalaki J, Oaks BM, et al. Associations of maternal nutrition during Pregnancy and postpartum with maternal cognition and caregiving. *Matern Child Nutr.* 2018; 14(2): e12546.
37. Magalhães DO. Avaliação da ingestão de ácidos gordos polinsaturados ômega 3 numa amostra de grávidas. 2017. 45 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Nutrição, Universidade de Porto, Porto, 2017.
38. Rogers LK, Valentine JC, Keim SA. DHA Supplementation: Current Implications in Pregnancy and Childhood. *J. Nutr.* 2014; 70(1): 13–19.
39. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br. J. Nutr.* 2007; 98(5): 873–877.
40. Warstedt K, Furuholm C, Falth-Magnusson K, Fageras M, Duchén K. High levels of omega-3 fatty acids in milk from omega-3 fatty acid supplemented mothers are related to less immunoglobulin E-associated disease in infancy. *Acta Paediatr.* 2016; 105(11): 1337- 1347.
41. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients.* 2019 Dec; 11(12): 2891. <https://doi.org/10.3390/nu11122891>
42. Best KP, Gold M, Kennedy D, Martin J, Makrides M. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(1): 128-43.
43. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 198: 40-6.
44. Sherry CL, Oliver JS, Marriage BJ. Docosahexaenoic acid supplementation in lactating women increases breast milk and plasma docosahexaenoic acid concentrations and alters infant omega 6:3 fatty acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fa y Acids.* 2015; 95: 63-9.
45. Heaton AE, Meldrum SJ, Foster JK, Prescott SL, Simmer K. Does docosahexaenoic acid supplementation in term infants enhance neuro cognitive functioning in infancy? *Frontiers in Human Neuroscience.* 2013; 7(774): 1-12.
46. Notarbartolo YVA, Marano D, Silva LML, Guimarães ACLD, Moreira LME. Are There Changes in the Fatty Acid Profile of Breast Milk with Supplementation of Omega-3 Sources? *Rev. Bras. Ginecol. e Obs.* 2017; 39(3): 128–141.
47. Haggarty P. Meeting the fetal requirement for polyunsaturated fatty acids in pregnancy. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014; 17(2): 151–155.
48. Akerele OA; Cheema SK. A balance of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is important in pregnancy. *J. Nutr. Intermed. Metab.* 2016; 5: 23–33.
49. Santos, ES, Silva DMF, Frota TC, Vasquez YRG. Uso de ácidos graxos poli-insaturados durante a gestação: Um estudo bibliográfico. *Revista Eletrônica Acervo Saúde, Manaus.* 2018; 11(1): 1-10.
50. Manzotti CA. Colina – fonte de saúde. Trabalho de conclusão do curso. *Habilitação em Medicina Biomolecular.* São Paulo: 2011.
51. Blusztajn JK, Slack EB, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline: review. *Nutrients.* Boston. 2017; 9(8): 815. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579609/pdf/nutrients-09-00815.pdf>. Acesso em: 03 out. 2020
52. Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *International Journal of Women's Health.* 2013; 5: 193–199.
53. Krammer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya, , Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): A Randomized Trial in the Republic of Belarus - The journal of the American Medical Association. *The Journal of the American Medical Association.* 2001; 285: 413-420.
54. Tokumura A, Kume T, Taira S, Yasuda K, Kanzaki H. Altered activity of lysophospholipase D, which produces bioactive lysophosphatidic acid and choline, in serum from women with pathological pregnancy. *Molecular Human Reproduction.* 2009; 15(5): 301–310.
55. Zeisel SH; Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutrition Reviews,* 2009; 67(11): 615–623. DOI: [10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x)
56. Albright CD. A disponibilidade de colina na dieta materna altera a mitose, a apoptose e a localização da proteína TOAD-64 no septo em desenvolvimento de fetos de ratos. *Dev. Psychobiol.* 1999; 115: 123-129.

57. Ross RG, Hunter SK, McCarthey L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, et al. Perinatal Choline Effects on Neonatal Pathophysiology Related to Later Schizophrenia Risk. *American Journal of Psychiatry*. 2013; 170(3): 290-8.
58. Craciunescu CN. Disponibilidade de colina durante o desenvolvimento embrionário altera a mitose das células progenitoras no desenvolvimento do hipocampo de camundongo. *J. Nutr.* 2003; 133: 3614–3618.
59. Mendes EL, Brito CJ. Carnitina, colina e fosfatidilcolina como nutrientes reguladores do metabolismo de lipídios e determinantes do desempenho esportivo. *EFDEPORTES Revista Digital, Buenos Aires*. 207; 12: 108.
60. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, Ueland PM. Choline and risk of neural tube defects in a folatefortified population. *Epidemiology*. 2009; 20(5): 714-9.
61. Borges AA, El-Batah PN, Yamashita LF, Santana AS, Lopes AC, Freymuller-Haapalainen E, et al. Neuroprotective effect of oral choline administration after global brain ischemia in rats. *Nutr. Neurosci.* 2015; 18(6): 264-274.
62. Machado EHS, Leone C, Szarfarc SC. Iron deficiency and cognitive development. *Journal Of Human Growth And Development. Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Humano*. 2011; 21(2): 368-373.
63. Brioschi J, Gonçalves DC, Júnior LCC, Trigo EL. Relação entre picacismo em gestantes e deficiência de micronutrientes. *Nutrição Brasil*. 2014; 14(2): 107-114.
64. Goulart RMM, Banduk MLS, Taddei JAAC. Uma revisão das ações de nutrição e do papel do nutricionista em creches. *Rev. Nutr.* 2010; 23(4):11.
65. Almeida LC, Cardoso MA. Recomendação do uso de folato: Implicações e estratégias. São Paulo: *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2010; 26(11): 2011-2026.
66. Maia TL, Schuelter-Trevisol F, Galato D. Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2014; 36(12): 541-547.
67. Santos PB. Anemia ferropriva na gestação. Centro Universitário Estadual da Zona Norte. Rio de Janeiro: set. 2012.
68. Oliveira AC, Reggiolli MR, Ribeiro KR. A importância do ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural durante a gestação. *Rev. Interciência e Sociedade (ISSN:2238-1295)*.2014; 3(2): 9.
69. Rodrigues HG. Estudo da prevalência de defeitos de tubo neural no Brasil e do padrão de consumo de ácido fólico em gestantes do vale do Jequitinhonha. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade de Brasília, Brasília, 2014.
70. Nasser C, Nobre C, Mesquita S, Ruiz JG, Carlos HR, Prouvot L, et al. Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2005; 11(4): 199-203.
71. Poltronieri et al. Nível de conhecimento de mulheres em idade reprodutiva quanto à importância do ácido fólico. Simpósio Científico de Graduação e Pós-Graduação, Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em: <http://ojs.ftsg.edu.br/index.php/simposio/article/view/108>
72. Maia CS, Menezes KMC, Tenorio FCAM, Queiroz Junior JRA, Maciel GES. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria, Recife*. 2019; 4(68): 231-243.
73. Santos SAL, Lima AKBS. Ácido fólico: uma abordagem acerca de benefícios e malefícios. *Temas em Saúde, João Pessoa*. 2016; 16(4): 5-13.
74. Silva LSV, Thiapo AP, de Souza GG, Saunders C, Ramalho A. Micronutrientes na gestação e lactação. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2007; 7(3): 237-44.
75. Brandão AHF, Cabral MA, Cabral ACV. A suplementação de ferro na gravidez: orientações atuais. São Paulo: FEMINA. 2011; 39(5): 285-289.
76. Da Silva EG, da Silva EG, Cavalcante MS, Lava CO, Geron VLMG. Utilização do ácido fólico na prevenção de doenças do tubo neural. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. 2018; 9: 615-619.
77. Maia CMS. O consumo de peixe durante a gravidez. 2016. 31 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
78. Real CC. Mielomeningocele – Da etiologia ao tratamento [Dissertação]. Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2018.

79. Almeida AM. Cuidados alimentares e nutricionais em perturbações do espectro do autismo [Monografia]. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa; 2015.
80. Santana JD, Costa JMFA, Silva MRP, Santos TKB, Esteves DC, Marson RF, et al. Diagnóstico e exames laboratoriais da anemia Megaloblástica por deficiência de vitamina b12 e ácido Fólico. Rev. Conexão Eletrônica – Três Lagoas, MS. 2016; 13(1).
81. Massari M, Novielli C, Mando C, Di Francesco S, Porta MD, Cazzola R, et al. Multiple Micronutrients and Docosahexaenoic Acid Supplementation during Pregnancy: A Randomized Controlled Study [article]. The Guidelines for Balanced Diet and Healthy Lifestyles during Pregnancy: The Management of Health and Morbidity in Pregnancy) 2020; 12(8): 2432.
82. Flores-Quijano ME, Heller-Rouassant S. Embarazo y lactancia. Gaceta Médica de México. 2016;152 Suppl 1:6-12. Mex. 2016. Disponível em: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_006-012.pdf.