

Revisão Rápida



Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação

Qual é a segurança da suplementação de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação?

04 de agosto de 2021

Preparada para:

Departamento de Promoção da Saúde
(DEPROS/SAPS/MS), Brasília, DF

Preparada por:

Fiocruz Brasília, Brasília, DF
Instituto de Saúde de São Paulo, São Paulo, SP

Elaboração:

Bruna Carolina de Araújo
Letícia Aparecida Lopes Bezerra da Silva
Lais de Moura Milhomens
Fernando Meirinho Domene
Jessica De Lucca Da Silva
Roberta Crevelário de Melo
Maritsa Carla de Bortoli
Tereza Setsuko Toma

Coordenação: Jorge Otávio Maia Barreto

Sumário

1 Contexto	3
2 Pergunta de pesquisa	3
3 Métodos	4
3.1 Critérios de inclusão e exclusão	4
3.2 Bases de dados e estratégias de busca	4
3.3 Seleção de evidências	4
3.4 Extração e análise dos dados.....	4
3.5 Avaliação da qualidade das evidências	4
3.6 Atalhos para a revisão rápida	5
4 Evidências	5
5 Síntese das evidências	7
5.1 Associação entre uso de ácido fólico na gestação e transtorno do espectro autista (TEA)	9
5.2 Associação entre uso de ácido fólico na gestação e desenvolvimento Infantil	10
5.3 Associação entre uso do ácido fólico e alergias na infância.....	11
6 Considerações finais.....	12
7 Referências	14
Apêndices	17
Apêndice 1. Termos e resultados das estratégias de busca.....	17
Apêndice 2. Estudos excluídos após leitura do texto completo, com justificativa	20
Apêndice 3. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas.	21



Resumo executivo

Contexto

A suplementação de ácido fólico durante toda a gestação é recomendada pelo Ministério da Saúde para prevenção da ocorrência de defeitos do tubo neural. A dose recomendada é de 400 mcg/dia nas gestações de baixo risco para esses defeitos e doses elevadas de 4000 a 5000 mcg/dia em situações de alto risco. Devido à indisponibilidade do ácido fólico na dose de 400 mcg no SUS, têm sido prescritas doses elevadas para todas as gestantes. Sem desconsiderar os benefícios do ácido fólico, é necessário investigar a segurança de seu uso em doses elevadas para a saúde de mulheres e crianças.

Pergunta

Qual é a segurança da suplementação de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação?

Métodos

Após realização de protocolo prévio, sete bases da literatura eletrônica foram buscadas em duas ocasiões, junho e julho de 2021, para identificar estudos que abordassem possíveis riscos da suplementação com doses elevadas de ácido fólico para gestantes e crianças. Utilizando atalhos de revisão rápida para simplificar o processo, foram realizadas seleção e extração dos dados com posterior avaliação da qualidade dos estudos.

Resultados

A primeira busca recuperou 1.641 registros, dos quais cinco foram selecionados e informaram possíveis riscos do uso de ácido fólico em doses elevadas na gestação para as crianças, com relação a alergias, transtornos do desenvolvimento infantil e do espectro autista. Em face desses resultados, realizou-se uma busca de revisões sistemáticas que analisaram a associação entre uso de ácido fólico por gestantes e esses três agravos para suas crianças. Nesta segunda busca foram identificadas 88 RS, das quais nove foram incluídas nesta revisão rápida, todas de confiança criticamente baixa. Com relação ao transtorno do espectro autista, quatro RS relataram que o uso de ácido fólico em doses elevadas reduziu o risco, uma RS relatou não haver associação e duas RS apresentaram resultados contraditórios. Das RS que analisaram associação entre uso de ácido fólico e desenvolvimento infantil, duas relataram efeito protetor e duas mostraram que não houve associação estatisticamente significativa. Quanto ao desenvolvimento de alergias na infância, uma RS mostrou aumento no risco principalmente com o uso de dose de ácido fólico abaixo de 400 mcg. E uma RS relatou não haver associação entre uso de ácido fólico e asma em crianças em uma metanálise, e risco aumentado de asma em outra metanálise.

Considerações finais

Esta revisão rápida incluiu nove RS que analisaram uma possível associação entre o uso de ácido fólico em doses elevadas durante a gestação e o risco para a saúde das crianças. Com relação aos transtornos do desenvolvimento e do espectro autista, os estudos mostraram que não houve associação ou o uso de doses elevadas de ácido fólico por gestantes teve um efeito protetor para esses agravos. Para as alergias na infância, os resultados dos estudos foram conflitantes, ora mostrando que não houve associação, ora mostrando aumento do risco. Conclui-se, portanto, que não há evidências suficientes para afirmar que o uso de ácido fólico em doses elevadas durante a gestação tenha associação com riscos para a saúde de mulheres e crianças. É importante ressaltar que há uma escassez de estudos sobre a segurança da suplementação com ácido fólico em doses elevadas, e que a avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas mostrou que são de confiança criticamente baixa.

Considerando essa particularidade do Brasil, onde gestantes de baixo risco para gerar crianças com defeito do tubo neural estão recebendo a dose de ácido fólico recomendada apenas para gestantes de alto risco, há necessidade de acompanhamento dessas gestantes para afastar possíveis riscos para a saúde de suas crianças.

1 Contexto

O Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) e da Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN) (Portaria nº 1.977, de 12 de setembro de 2014), recomenda no Manual de Condutas Gerais do PNSF a suplementação com ácido fólico para a prevenção da ocorrência de defeitos do tubo neural. Esta suplementação deve ser iniciada pelo menos trinta dias antes da data em que se planeja engravidar e mantida durante toda a gestação¹.

A ingestão de suplemento de ácido fólico pode reduzir em até 75% o risco de malformação do tubo neural do feto, prevenindo casos de anencefalia, paralisia dos membros inferiores, incontinência urinária e intestinal dos bebês, além de diferentes graus de retardo mental e de dificuldades de aprendizagem escolar¹. Como o tubo neural se fecha em torno do 28º dia de gestação, quando a gestação pode não ter sido detectada ainda, a suplementação com ácido fólico após o primeiro mês da gestação eventualmente não impedirá a ocorrência de defeitos do tubo neural, embora possa contribuir para outros aspectos da saúde materna e fetal².

Em mulheres de baixo risco para geração de crianças com defeitos do tubo neural, a dose para suplementação do ácido fólico é de 400 mcg (0,4 mg) diariamente¹. A suplementação de ácido fólico em doses elevadas, 4.000 a 5.000 mcg (4,0 a 5,0 mg) por dia, é indicada nas gestações de alto risco para defeitos do tubo neural³.

No Brasil, o ácido fólico está disponível no SUS nas doses de 5.000 mcg (comprimido) e 200 mcg/mL (solução oral)⁴. Embora a suplementação com ácido fólico pareça segura, é importante investigar possíveis riscos de administração em doses elevadas para a saúde de gestantes e fetos.

2 Pergunta de pesquisa

Qual é a segurança da suplementação de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação?

Quadro 1. Acrônimo PICOS de acordo com a pergunta de interesse.

P População	Gestantes
I Intervenção	Suplementação de ácido fólico em dosagem elevada (igual ou maior que 5 mg)
C Comparador	Aberto
O Desfecho (<i>outcomes</i>)	Riscos para a saúde da mulher e da criança
S Desenho de estudo (<i>study design</i>)	Revisões; revisões sistemáticas; ensaios clínicos; estudos observacionais, série de casos

3 Métodos

Um protocolo de pesquisa foi elaborado previamente e submetido ao Departamento de Promoção da Saúde (DEPROS/SAPS/MS).

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

As buscas de evidências foram realizadas em duas etapas.

Na primeira busca foram incluídas revisões, ensaios clínicos, estudos observacionais e série de casos, publicados em inglês, espanhol e português, que avaliaram o risco da suplementação de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação. Foram consideradas como elevadas as doses acima de 5.000 mcg por dia⁵.

A partir dos resultados dessa busca, realizou-se uma segunda direcionada para identificar revisões sistemáticas que analisaram a associação entre o uso de ácido fólico (> 400 mcg/dia) e transtornos do neurodesenvolvimento, transtornos do espectro autista e alergias em crianças. Estudos que não atendiam ao PICO foram excluídos.

3.2 Bases de dados e estratégias de busca

A primeira busca foi realizada em 29 de junho de 2021 nas bases indexadas PubMed, Embase, LILACS (Literatura Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) via Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Cochrane Library, Health Systems Evidence (HSE), Health Evidence e Epistemonikos. As estratégias de busca foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave, estruturadas a partir do acrônimo PICOS, usando os termos MeSH na PubMed e DeCS na BVS, adaptando nas bases Cochrane Library e Embase, e usando termos livres nas demais bases. Não houve restrição em relação ao ano de publicação.

A segunda busca foi realizada em 20 de julho de 2021, nas mesmas bases de dados e utilizando os mesmos critérios para montagem das estratégias.

3.3 Seleção de evidências

O processo de seleção dos estudos foi realizado por meio do aplicativo para gerenciamento bibliográfico Rayyan QCRI⁶. Os títulos e resumos foram lidos por dois revisores, de forma independente, e as discordâncias resolvidas por consenso ou por uma terceira revisora. Os estudos elegíveis foram lidos na íntegra.

3.4 Extração e análise dos dados

Os dados foram extraídos em planilha eletrônica, sendo registradas informações relacionadas à autoria, ano de publicação, objetivos, população, resultados, limitações e conflito de interesses.

3.5 Avaliação da qualidade das evidências

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada com a ferramenta AMSTAR 2 – *Assessment of Multiple Systematic Reviews*⁷. Para determinar a

confiança global nos resultados das revisões sistemáticas, os domínios avaliados como “parcialmente sim” foram computados como se representassem uma falha/fraqueza completa (i.e., avaliados como “não”). Os domínios utilizados como críticos foram aqueles determinados pelos autores no artigo original, com classificação da confiança nos resultados das revisões em alta, moderada, baixa ou criticamente baixa. Os estudos selecionados na primeira busca não foram avaliados quanto à qualidade metodológica.

3.6 Atalhos para a revisão rápida

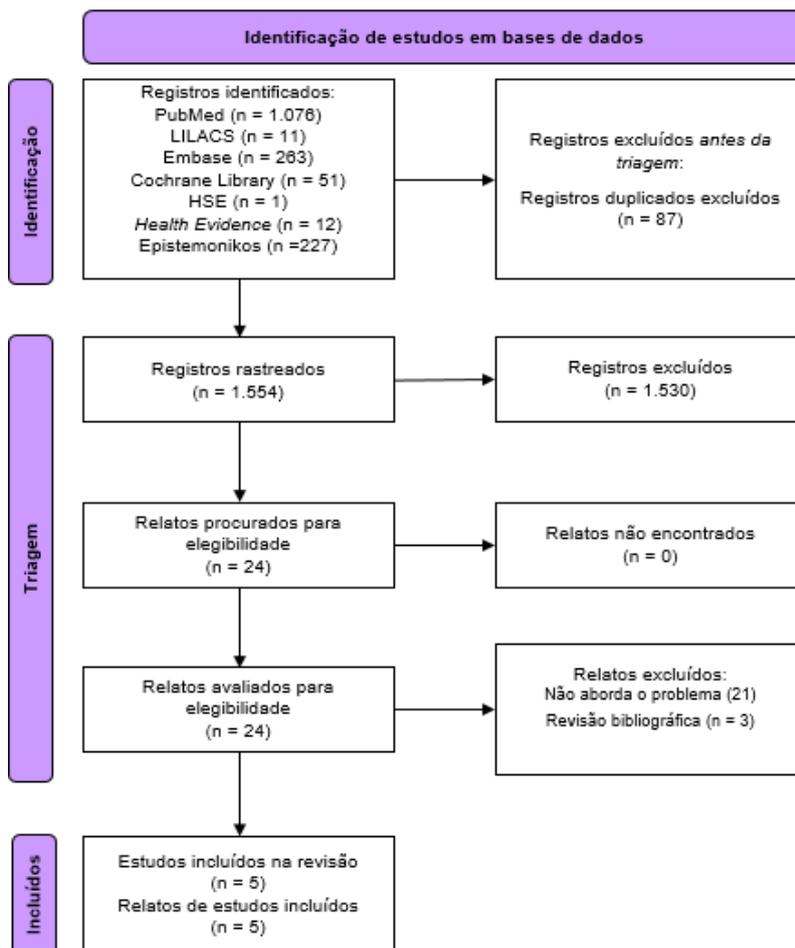
Por se tratar de uma revisão rápida produzida em 30 dias, apenas o processo de seleção de títulos e resumos foi realizado em duplicidade e de forma independente⁸.

4 Evidências

4.1 Evidências de estudos selecionados na primeira busca

A primeira busca resultou em 1.641 registros recuperados nas bases de dados e nos repositórios, dos quais 24 relatos elegíveis foram lidos na íntegra, dos quais cinco⁹⁻¹³ investigaram possíveis riscos do uso de ácido fólico durante a gestação sobre a saúde materna e infantil (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos primários.



Fonte: Elaboração própria, adaptada da recomendação PRISMA 2020¹⁴. Tradução livre dos autores.

Chatzi e colaboradores (2012) realizaram um estudo de coorte prospectivo com 553 pares mãe-criança, na Grécia. A maioria das mulheres fez uso de ácido fólico no início da gravidez, nas doses de 5.000 mcg/dia (68%) e acima de 5.000 mcg/dia (24%), enquanto 8% não o utilizaram. Aos dezoito meses de idade as crianças foram avaliadas por meio do instrumento *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. Os resultados sugeriram que altas doses de suplementação de ácido fólico no início da gravidez estariam associadas a um melhor desenvolvimento do vocabulário, habilidades comunicacionais e compreensão verbal de crianças⁹.

Gao e colaboradores (2016), em uma revisão sistemática que incluiu vinte e dois estudos primários, analisaram a associação entre a suplementação de ácido fólico na gravidez e neurodesenvolvimento/autismo. Os resultados mostraram efeito benéfico em quinze estudos, nenhuma associação em seis estudos, efeito prejudicial de altas doses de suplementação de ácido fólico em um estudo¹⁰.

Taylor e colaboradores (2015) analisaram morbidade e mortalidade (2002-2013) entre mulheres de Aberdeen, Reino Unido, que haviam participado de um ensaio clínico randomizado em 1966–1967, em um dos três grupos: placebo (n=1977), suplemento de ácido fólico 200 mcg/dia (n=466) ou 5.000 mcg/dia (n=485). Os resultados mostraram que não houve associação com o risco de mortalidade por todas as causas, todos os tipos de câncer ou doenças cardiovasculares¹¹.

Valera-Gran e colaboradores (2014) realizaram um estudo de coorte multicêntrico em quatro regiões da Espanha, que contou com a participação de 2.506 mulheres, das quais 438 consumiram mais de 5.000 mcg/dia. Os autores concluíram que haveria um potencial efeito prejudicial das altas doses de suplementos de ácido fólico durante a gravidez para o desenvolvimento psicomotor infantil¹².

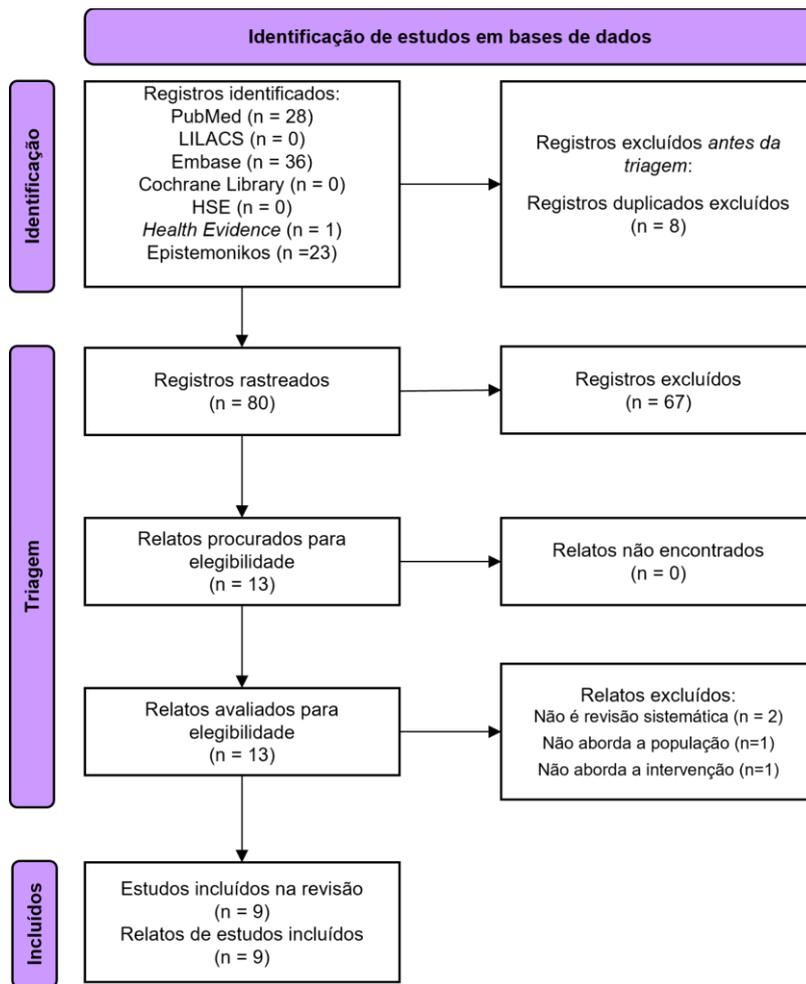
Yang e colaboradores (2015), neste estudo realizado na China, analisaram dados de um estudo caso-controle com 150 casos de asma em crianças e 212 controles, juntamente com uma metanálise envolvendo 14.438 participantes. A análise demonstrou que o risco de asma infantil aumentou significativamente para crianças cujas mães receberam suplementação com dose total acima de 72.000 mcg (considerada elevada neste estudo). Concluiu-se que uma dose alta de suplementação de ácido fólico durante a gravidez foi associada a um risco aumentado de asma infantil¹³.

Diante das conclusões desses estudos, realizou-se uma busca por revisões sistemáticas que analisaram especificamente a associação entre uso de ácido fólico por gestantes e os efeitos negativos sobre o neurodesenvolvimento infantil, transtornos do espectro autista e alergias na infância.

4.2 Evidências de estudos selecionados na segunda busca

De 88 registros identificados nas bases de dados, 13 relatos elegíveis foram lidos na íntegra, e 4 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão (Apêndice 2). Dessa forma, 9 RS foram incluídas na síntese narrativa^{10,15-22} (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção de revisões sistemáticas



Fonte: Elaboração própria, adaptada da recomendação PRISMA 2020.¹⁴. Tradução livre dos autores.

5 Síntese das evidências

As 9 revisões sistemáticas incluídas utilizaram estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados para investigar possíveis eventos indesejáveis do uso de doses elevadas de ácido fólico durante a gravidez. As características gerais das RS são apresentadas no Apêndice 3.

Quanto à qualidade metodológica, todas as revisões sistemáticas foram classificadas como de confiança criticamente baixa, conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

	PICO	Protocolo do estudo*	Critérios de inclusão	Estratégia de busca abrangente*	Seleção em duplicata	Extração em duplicata	Lista de estudos excluídos com justificativa*	Descrição adequada dos estudos incluídos	Técnica adequada para avaliar o risco de viés dos estudos*	Fonte de financiamento dos estudos incluídos	Métodos apropriados para a metanálise*	Risco de viés de cada estudo na metanálise	Risco de viés de cada estudo ao interpretar os resultados *	Heterogeneidade dos estudos incluídos	Viés de publicação*	Conflito de interesse	Total
Castro et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	○	○	●	CB
Chen et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	CB
Crider et al., 2013	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	CB
Gao et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	○	●	CB
Guo et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	CB
Iglesias et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	CB
Liu et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	CB
Skórka et a., 2012	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	○	●	CB
Wang et al., 2015	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	CB
Zhong et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●	●	○	●	CB

Fonte: Elaboração própria. Nota: CB: criticamente baixa.

Os estudos primários incluídos nas RS foram conduzidos principalmente nos Estados Unidos (39%)^{16,17,19,20,22}, seguido por Holanda (15%)^{16,17}, Austrália (9%)^{16,17} e Noruega (9%)^{16,17,20}. Os países latino-americanos não foram citados. Em duas RS não havia informação sobre os países^{15,21}, e em uma as informações estavam incompletas¹⁰.

Apesar de todas as RS analisarem mães e filhos, não foram informados a idade, nem o número de gestações dessas mulheres. As idades das crianças variaram entre 11 meses¹⁹ e 17 anos¹⁸. Uma RS informou a inclusão de crianças na primeira infância¹⁵, e duas RS não informaram as idades^{21,22}.

As RS analisaram os efeitos do uso de ácido fólico pelas gestantes sobre transtornos de espectro autista - TEA (6 RS)^{10,15,18-20,22}, desenvolvimento infantil (3 RS)^{10,19,21} e alergias na infância (2 RS)^{16,17}.

A seguir, cada uma dessas condições será apresentada em quadro-síntese contendo as seguintes informações: autor, dose de ácido fólico, direção da associação e resultado. A direção da associação é representada da seguinte forma: (+) resultado indica que o uso de ácido fólico aumenta o risco de agravo, (-) resultado indica que o uso de ácido fólico reduz o risco de agravo, (0) resultado indica que o uso de ácido fólico não tem associação com o risco de agravo, (?) resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos. Nos quadros é

possível observar que as RS diferem bastante entre si em relação à dosagem utilizada e aos resultados obtidos. As informações completas são disponibilizadas no Apêndice 3.

5.1 Associação entre uso de ácido fólico na gestação e transtorno do espectro autista (TEA)

Seis revisões sistemáticas classificadas de confiança criticamente baixa^{10,15,18-20,22}, avaliaram o efeito da suplementação de ácido fólico durante a gravidez sobre os riscos de TEA para a criança.

Observa-se no Quadro 2 que os estudos analisaram intervenções com dosagens variadas de 400 mcg a >5.000 mcg de ácido fólico. Com relação à associação entre TEA e uso de ácido fólico na gestação, os resultados mostraram que reduziu o risco^{10,19,20,22}, não foi associado a risco¹⁸ ou foram contraditórios^{15,22}.

Quadro 2. Associação entre suplementação de ácido fólico na gestação e risco para TEA.

Estudo	Dosagem	Direção da Associação	Resultados
Castro et al., 2016 ¹⁵	≥600 mcg	(?)	Mães de crianças com autismo ingeriram quantidades menores do que o recomendado pelas diretrizes de ≥600 mcg por dia durante a gravidez. Sobre o efeito da suplementação de ácido fólico na gravidez, os poucos e contraditórios estudos apresentam conclusões inconsistentes .
Gao et al., 2016 ¹⁰	400 mcg a >5.000 mcg	(?)	A taxa de TEA em um estudo de coorte que envolveu 85.176 crianças de três a dez anos cujas mães tomaram AF durante a gestação foi de 0,10%, enquanto a taxa para crianças de mães que não tomaram foi de 0,21%. A razão de chances ajustada para o uso de AF foi 0,61 (IC95% 0,41 ± 0,90), mostrando uma redução do risco . Em um estudo de caso-controle, com 837 pares de mãe e criança, a ingestão média diária de AF de 600 mcg no primeiro mês de gravidez mostrou uma razão de chances ajustada foi 0,62 (IC95% 0,42 ± 0,92; P = 0,02). Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo de caso-controle do mesmo autor, mostrando redução do risco . As análises conjuntas para TEA e neurodesenvolvimento encontraram efeitos benéficos em quinze estudos, nenhum resultado estatisticamente significativo em seis e efeito prejudicial em altas doses de suplementação de ácido fólico em um estudo.
Guo et al., 2019 ¹⁸	400 mcg a >1.000 mcg	(0)	Uma metanálise mostrou não haver associação entre a ingestão de AF durante a gestação e o risco de TEA (OR = 0,91; IC95% 0,73 a 1,13; P = 0,39) entre 708.266 crianças estudadas, incluindo 5.321 casos. Houve heterogeneidade de tamanhos de efeito ($I^2 = 76,3\%$; $t^2 = 0,07$; P < 0,001) e, após estratificação, os resultados das metanálises não encontraram correlação significativa. Sete estudos avaliaram os efeitos do uso da suplementação de AF sem combinação com dieta, e nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada, tanto para as estimativas combinadas de razão de chances (8 estudos: OR = 0,98; IC95% 0,81 a 1,19; P = 0,83; $I^2 = 69,5\%$) como para a combinação da razão de risco (4 estudos: HR = 0,66; IC95% 0,38 a 1,17; P = 0,15; $I^2 = 97,2\%$).

Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação

Estudo	Dosagem	Direção da Associação	Resultados
Iglesias et al., 2019 ¹⁹	400mcg a >5.000 mcg	(-)	A metanálise de nove estudos que investigaram mães que fizeram suplementação de AF durante a gestação identificou redução estatisticamente significativa do risco associado de TEA em crianças em 58% (IC95% 0,46 a 0,75), em comparação com nenhuma suplementação.
Liu et al, 2021 ²⁰	400 mcg a 4.800 mcg	(-)	Suplementos de ácido fólico durante o período pré-natal reduziram o risco de TEA na criança (OR = 0,57; IC95% 0,46 a 0,72).
Zhong et al., 2020 ²²	805 mcg a 4.800 mcg	(-)	Um estudo mostrou que doses maiores de AF trouxeram menor risco de diagnóstico de TEA em crianças de dois a cinco anos. Resultados semelhantes foram obtidos em outro estudo com crianças de três anos, com diagnóstico de espectro autista.
	1.000mcg a 3.000 mcg	(?)	No geral, não foi encontrada nenhuma associação significativa entre ácido fólico e TEA. Apenas um estudo mostrou que doses elevadas estavam associadas a aumento no diagnóstico de TEA até os seis anos.

Nota: (+) resultado indica que o uso de ácido fólico aumenta o risco de agravo, (-) resultado indica que o uso de ácido fólico reduz o risco de agravo, (0) resultado indica que o uso de ácido fólico não tem associação com o risco de agravo, (?) resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; AF - Ácido Fólico; IC - Intervalo de Confiança; HR - razão de risco (*hazard ratio*); OR - razão de chances (*odds ratio*); TEA - Transtorno do Espectro Autista.

5.2 Associação entre uso de ácido fólico na gestação e desenvolvimento Infantil

Três revisões sistemáticas, classificadas de confiança criticamente baixa^{10,10,21} avaliaram o efeito da suplementação de ácido fólico durante a gravidez para o desenvolvimento infantil.

Em relação a suplementação de ácido fólico na gestação, com dosagens acima de 400 mcg, 800 mcg e 5.000 mcg, os estudos mostraram um efeito protetor para o desenvolvimento infantil^{10,19} ou nenhuma associação^{19,21} (Quadro 3).

Quadro 3. Associação entre a suplementação de ácido fólico na gestação e risco para o desenvolvimento infantil.

Estudo	Dosagem	Direção da Associação	Resultados
Gao et al., 2016 ¹⁰	400 mcg a > 5.000 mcg	(-)	Dois estudos desta RS mostraram associação entre AF e melhora do desenvolvimento infantil . Um estudo mostrou que para cada incremento de 600 mcg/dia na ingestão total de folato durante o primeiro trimestre da gravidez, a pontuação do <i>Peabody Picture Vocabulary Test-III</i> aos três anos de idade foi 1,6 pontos maior (IC95% 0,1 ± 3,1; p = 0,04). Outro estudo constatou que os erros de omissão das crianças foram menores naquelas cujas mães receberam suplementação dietética com ácido fólico e vitaminas durante a gravidez.
	400 mcg a > 5.000 mcg	(-)	Um estudo que avaliou o atraso grave de linguagem observou um claro efeito protetor da suplementação de AF durante a gravidez. Razões de chances ajustadas para padrões de exposição foram OR

Estudo	Dosagem	Direção da Associação	Resultados
			= 0,55 (IC95% 0,35 a 0,86) para ácido fólico; e OR = 0,55 (IC95% 0,39 a 0,78) para ácido fólico em combinação com outros suplementos.
Iglesias et al., 2019 ¹⁹	400 mcg a > 5.000 mcg	(0)	As estimativas gerais das metanálises de sete estudos revelaram que a suplementação não teve uma associação estatisticamente significativa com o desenvolvimento mental (Diferença média padronizada - SMD = - 0,06; IC95% -0,11 a 0,00) ou desenvolvimento motor (SMD = - 0,02; IC95% - 0,08 a 0,04) em qualquer dose quando comparado com menos de 400 mcg/dia.
	< 400 mcg e 400 a 999 mcg	(-)	Nas análises de sete estudos, uma associação estatisticamente significativa foi observada entre uma ingestão de menos de 400 mcg/dia e uma ingestão de 400 a 999 mcg/dia, com melhores escores médios de desenvolvimento mental associados a maior ingestão (SMD - 0,09; IC95% -0,18 a 0,01).
Skórka et al., 2012 ²¹	800 mcg	(0)	Dois estudos observaram que o desenvolvimento mental e comportamental foi semelhante na comparação entre os grupos de ácido fólico e oligoelementos. Dessa forma, os resultados não mostraram uma diferença significativa . Não houve diferença nas distribuições e médias dos escores do quociente de habilidade social entre os grupos.

Nota: (+) resultado indica que o uso de ácido fólico aumenta o risco de agravo, (-) resultado indica que o uso de ácido fólico reduz o risco de agravo, (0) resultado indica que o uso de ácido fólico não tem associação com o risco de agravo, (?) resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; AF - Ácido Fólico; IC - Intervalo de Confiança; OR - razão de chances (*odds ratio*); SMD (*Standardised mean difference*) - diferença média padronizada.

5.3 Associação entre uso do ácido fólico e alergias na infância

Duas revisões sistemáticas, classificadas de confiança criticamente baixa, apresentaram resultados sobre alergias entre crianças de mulheres que fizeram uso de ácido fólico na gestação^{16,17}.

No Quadro 4 observam-se os efeitos da associação entre o uso de ácido fólico na gestação, em dosagens acima de 400 mcg, 800 mcg e 5.000 mcg, e o risco de desenvolvimento de alergias na infância. Uma RS¹⁶ mostrou um aumento no risco de alergias em crianças cujas mães haviam tomado ácido fólico na gestação, porém o risco foi maior com a dose de ácido fólico abaixo de 400 mcg. E esse risco foi sendo reduzido com o aumento da dose de suplementação. Observou-se também que houve aumento do risco de alergias com o uso de ácido fólico durante toda a gravidez. Outra RS¹⁷ relatou que não houve associação entre uso de ácido fólico e asma em crianças em uma metanálise de três estudos. Entretanto, em outra metanálise de dois estudos sobre sibilância em lactentes e crianças de até três anos observou-se risco aumentado de asma.

Quadro 4. Associação entre o uso de ácido fólico na gestação e risco de alergias na infância.

Estudo	Dosagem	Direção da Associação	Resultados
Chen et al., 2021 ¹⁶	250 mcg a 1.238 mcg	(+)	<p>Uma metanálise de 15 estudos de coorte mostrou um risco aumentado de doenças alérgicas no grupo com suplemento de ácido fólico (RR = 1,064; IC95% 1,028 a 1,101; I² = 54,1%; p = 0,0000) comparado ao grupo controle. Na análise de estratificação da dose de exposição ao ácido fólico, associação estatisticamente significativa foi encontrada apenas quando a dose foi <400 µg / dia (RR = 1,050; IC 95% = 1,027-1,073). As análises de meta-regressão mostraram que o efeito do risco dos suplementos de ácido fólico nas doenças alérgicas diminuiu com o aumento da dose de exposição ao ácido fólico (r = -0,002, p = 0,015).</p> <p>O período de exposição ao ácido fólico foi comparado em três grupos (primeiro trimestre vs. após o primeiro trimestre vs. gravidez inteira). A análise de subgrupo sugeriu que a suplementação de ácido fólico durante gravidez inteira aumentou o risco de doença alérgica em 12% (RR = 1,124; IC 95% = 1,091-1,157).</p>
Crider et al., 2013 ¹⁷	400 mcg a 700 mcg	(0)	Uma metanálise de três estudos mostrou um risco combinado de não associação entre uso de ácido fólico e asma, RR de 1,01 (IC 95%: 0,78, 1,30; P = 0,95; I ² = 0,00).
		(+)	<p>Sibilância em lactentes e crianças pequenas com relatos de asma resultou em uma estimativa de risco elevada na suplementação de ácido fólico no período periconcepcional e no primeiro trimestre (RR: 1,05; IC95% 1,02 a 1,09; P <0,01; I²= 0,00, P = 0,68).</p> <p>O uso de ácido fólico no terceiro trimestre da gestação foi associado ao aumento do risco de sibilância com 1 ano (razão de prevalência ajustada: 1,20; IC95% 1,04 a 1,39), mas não após essa idade.</p>

Nota: (+) resultado indica que o uso de ácido fólico aumenta o risco de agravo, (-) resultado indica que o uso de ácido fólico reduz o risco de agravo, (0) resultado indica que o uso de ácido fólico não tem associação com o risco de agravo, (?) resultados conflitantes, alguns positivos e outros negativos; IC - Intervalo de Confiança; RR: risco relativo.

6 Considerações finais

A suplementação com ácido fólico durante a gestação é uma ação consolidada na literatura para prevenir a ocorrência de defeitos do tubo neural no feto. No Brasil recomenda-se seu uso na dosagem de 400 mcg/dia desde o planejamento da gravidez. No entanto, devido à indisponibilidade de ácido fólico nesta dosagem no SUS, têm sido prescritos às gestantes 5.000 mcg/dia. Por isso, justifica-se a necessidade de analisar a segurança do uso de uma dose elevada para a saúde de mulheres e crianças.

Esta revisão rápida identificou nove revisões sistemáticas que apresentaram resultados sobre possíveis riscos da dosagem elevada de ácido fólico com relação a transtornos do espectro autista e do desenvolvimento infantil, alergias como asma.

Os resultados das RS mostraram que não houve associação ou o efeito foi protetor para transtornos do espectro autista e do desenvolvimento infantil. Com relação a alergias na infância, os estudos mostraram que não houve associação, ou os resultados foram conflitantes.

Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação

Conclui-se pela escassez de evidências sobre associação entre o uso de doses elevadas de ácido fólico por gestantes e risco para a saúde de mulheres e crianças. Além disso, as revisões sistemáticas incluídas apresentaram confiança criticamente baixa na avaliação metodológica, o que precisa ser considerado na tomada de decisão.

É importante ressaltar a necessidade de mais estudos sobre a segurança do uso de doses elevadas de ácido fólico, particularmente no Brasil, onde gestantes de baixo risco para gerar crianças com defeito do tubo neural estão recebendo a dose recomendada apenas para gestantes de alto risco.

7 Referências

1. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologia no SUS. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ácido fólico 400mcg em associação à vitamina e 10mg para prevenção de distúrbios do tubo neural relacionados à deficiência de ácido fólico em mulheres que estejam em idade fértil. 2018. Brasília: Ministério da Saúde. [Internet] 2020 [acesso em: 06 maio 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_AcidoFolico_VitE-DisturbiosTuboNeural-CP29_2018.pdf
2. Organização Mundial de Saúde. Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/guia_gestantes.pdf
3. Wilson RD, Miegheem TV, Langlois S, Church P. Guideline No. 410: Prevention, Screening, Diagnosis, and Pregnancy Management for Fetal Neural Tube Defects. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2020.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2020. 217 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>
5. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 210.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
8. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* 2018; 18: 51.
9. Chatzi L, Papadopoulou E, Koutra K, Roumeliotaki T, Georgiou V, Stratakis N, et al. Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother–child cohort ‘Rhea’ study in Crete, Greece. *Public Health Nutr*. Setembro de 2012;15(9):1728–36.
10. Gao Y, Sheng C, Xie R, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, et al. New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children – A Systematic Review. Rosenfeld CS, organizador. *PLoS ONE*. 22 de novembro de 2016;11(11):e0165626.
11. Taylor CM, Atkinson C, Penfold C, Bhattacharya S, Campbell D, Davey Smith G, et al. Folic acid in pregnancy and mortality from cancer and cardiovascular disease: further follow-up of the Aberdeen folic acid supplementation trial. *J Epidemiol Community Health*. Ago de 2015;69(8):789–94..
12. Valera-Gran D, García de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardón A, Julvez J, et al. Folic Acid Supplements During Pregnancy and Child Psychomotor Development After the First Year of Life. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):e142611

13. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C, et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food and Chemical Toxicology*. Janeiro de 2015;75:88–93.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021; 10: 89
15. Castro K, Klein L da S, Baronio D, et al. Folic acid and autism: What do we know? *Nutr Neurosci* 2016; 19: 310–317.
16. Chen Z, Xing Y, Yu X, et al. Effect of Folic Acid Intake on Infant and Child Allergic Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2021; 8: 615406.
17. Crider KS, Cordero AM, Qi YP, et al. Prenatal folic acid and risk of asthma in children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1272–1281.
18. Guo BQ, Li H Bin, Zhai DS, et al. Association of maternal prenatal folic acid intake with subsequent risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2019; 94: 109650.
19. Iglesias Vázquez L, Canals J, Arija V. Review and meta-analysis found that prenatal folic acid was associated with a 58% reduction in autism but had no effect on mental and motor development. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2019; 108: 600–610.
20. Liu X, Zou M, Sun C, et al. Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring’s Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression. *J Autism Dev Disord*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1007/s10803-021-04951-8.
21. Skórka A, Gieruszczak-Białek D, Pieścik M, et al. Effects of Prenatal and/or Postnatal (Maternal and/or Child) Folic Acid Supplementation on the Mental Performance of Children. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2012; 52: 959–964.
22. Zhong C, Tessing J, Lee BK, et al. Maternal Dietary Factors and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. *Autism Res* 2020; 13: 1634–1658.

Responsáveis pela elaboração

Elaboradores

Bruna Carolina de Araújo

Fisioterapeuta, especialista em Micropolítica da Gestão e do Trabalho em Saúde e pós-graduada em Saúde Coletiva e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/3259907478560577>

Letícia Aparecida Lopes Bezerra da Silva

Obstetriz, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/0923884031059013>

Lais de Moura Milhomens

Psicóloga, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/652379396477603>

Fernando Meirinho Domene

Psicólogo, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/3288793666561127>

Jessica De Lucca Da Silva

Psicóloga, especialista em Saúde Coletiva
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/0778220737989360>

Roberta Crevelário de Melo

Gerontóloga, pós-graduada em Saúde Coletiva e Avaliação de Tecnologia em Saúde e especialista em Informática em Saúde.
Assistente de pesquisa, Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/3707606192544178>

Maritsa Carla de Bortoli

Diretora do Núcleo de Fomento e Gestão de Tecnologias de Saúde
Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/7215886815063954>

Tereza Setsuko Toma

Pesquisadora Científica VI
Instituto de Saúde - SES/SP
<http://lattes.cnpq.br/3621675012351921>

Coordenação

Jorge Otávio Maia Barreto

Pesquisador em Saúde Pública, Fiocruz Brasília
<http://lattes.cnpq.br/6645888812991827>

Declaração de potenciais conflitos de interesse dos elaboradores

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento

Esta revisão rápida foi comissionada e subsidiada pelo Ministério da Saúde, no âmbito do projeto GEREB-010-FIO-20

Link de acesso ao protocolo desta Síntese Rápida:

https://www.dropbox.com/s/tm6cpyow2spym8d/21_Protocolo_Gestacao_Acido-Folico.pdf

Apêndices

Apêndice 1. Termos e resultados das estratégias de busca

Quadro 1. Termos e resultados das estratégias de busca

Base	Data	Estratégia	Resultado																											
PubMed	29/06/2021	("Folic Acid"[Mesh] OR "Vitamin M" OR "Vitamin B9" OR "Pteroylglutamic Acid" OR "Folvite" OR "Folacin" OR "Folate" OR "High-dose folic acid") AND ("adverse effects" [Subheading] OR "side effects") AND ("Pregnant Women"[Mesh] OR "Pregnant Women" OR "Pregnant Woman" OR Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation)	1.076																											
LILACS (BVS)	29/06/2021	("ácido fólico" OR "folic acid" OR "ácido fólico" OR "vitamina m" OR "ácido pteroilglutâmico" OR "high-dose folic acid") AND (gestantes OR "pregnant women" OR "mujeres embarazadas" OR grávidas OR "mulher grávida" OR "mulheres grávidas" OR parturiente OR parturientes) AND ("efeitos adversos" OR "adverse effects" OR "efectos adversos" OR "efeitos colaterais") AND (db:("LILACS"))	11																											
Embase	29/06/2021	('pregnant woman'/exp OR 'pregnant woman' OR 'pregnant women' OR 'pregnancy'/exp OR 'child bearing' OR 'childbearing' OR 'gestation' OR 'gravity' OR 'intrauterine pregnancy' OR 'labor presentation' OR 'labour presentation' OR 'pregnancy' OR 'pregnancy maintenance' OR 'pregnancy trimesters' OR 'pregnancies' OR 'gestation') AND ('folic acid'/exp OR '2 [[4 [(2 amino 4 oxo 3h pteridin 6 yl) methylamino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 amino 6 [[4 [(1, 3 dicarboxypropyl) aminocarbonyl] phenylamino] methyl] 4 pteridinol' OR '2 amino 6 [[4 [(1, 3 dicarboxypropyl) carbamoyl] anilino] methyl] 4 pteridinol' OR 'acfol' OR 'acide folique ccd' OR 'acido folico' OR 'acifolic' OR 'apo-folic' OR 'filicine' OR 'folacid' OR 'folacin' OR 'folart' OR 'folate' OR 'folate acid' OR 'folate sodium' OR 'folavit' OR 'foldine' OR 'foliamin' OR 'folic acid' OR 'folic acid dha' OR 'folicet' OR 'folicid' OR 'folina' OR 'folinsyre' OR 'folitab' OR 'folium acid' OR 'folivit' OR 'folsan' OR 'folsav' OR 'folverlan' OR 'folvite' OR 'gravi-fol' OR 'ingafol' OR 'lactobacillus casei factor' OR 'lafol' OR 'lexpec' OR 'megafol' OR 'mission prenatal' OR 'n [[4 [[(2 amino 4 oxo 1, 4 dihydro 6 pteridinyl) methyl] amino] phenyl] carbonyl] glutamic acid' OR 'n [[4 [[(2 amino 4 oxo 1, 4 dihydropteridin 6 yl) methyl] amino] phenyl] carbonyl] glutamic acid' OR 'n [4 [[(2 amino 3, 4 dihydro 4 oxo 6 pteridinyl) methyl] amino] benzoyl] glutamic acid' OR 'n [para [(2 amino 4 hydroxy 6 pteridylmethyl) amino] benzoyl] glutamic acid' OR 'neocepri' OR 'nsc 3073' OR 'pteroylglutamic acid tablets' OR 'pteroyl glutamate' OR 'pteroyl l glutamic acid' OR 'pteroyl monoglutamate' OR 'pteroylglutamate' OR 'pteroylglutamic acid' OR 'pteroylmonoglutamate' OR 'pteroylmonoglutamic acid' OR 'rubiefol' OR 'sodium folate' OR 'speciafoldine' OR 'unifol (folic acid)' OR 'vifolin' OR 'vitamin bc' OR 'vitamin m') AND ('adverse event'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse event' OR 'adverse events' OR 'adverse reaction') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	263																											
Cochrane Library	29/06/2021	<table border="0"> <tr> <td>ID</td> <td>Search</td> <td>Hits</td> </tr> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees</td> <td>3553</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>"High-dose folic acid"</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>"Adverse effects"</td> <td>162329</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>"Pregnant Women"</td> <td>15888</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>"Pregnant Woman"</td> <td>15886</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>Pregnancy</td> <td>61605</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>Pregnancies</td> <td>7318</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>Gestation</td> <td>1</td> </tr> </table>	ID	Search	Hits	#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3553	#2	"High-dose folic acid"	79	#3	"Adverse effects"	162329	#4	"Pregnant Women"	15888	#5	"Pregnant Woman"	15886	#6	Pregnancy	61605	#7	Pregnancies	7318	#8	Gestation	1	51
ID	Search	Hits																												
#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3553																												
#2	"High-dose folic acid"	79																												
#3	"Adverse effects"	162329																												
#4	"Pregnant Women"	15888																												
#5	"Pregnant Woman"	15886																												
#6	Pregnancy	61605																												
#7	Pregnancies	7318																												
#8	Gestation	1																												

Base	Data	Estratégia	Resultado
		#9 #1 OR #2 3586 #10 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 66353 #11 #9 AND #10 AND #3 52 Interface: Advanced search	
HSE	29/06/2021	"Folic Acid" AND Pregnant	1
Health Evidence	29/06/2021	"Folic Acid" AND Pregnant	12
Epistemonikos	29/06/2021	("Folic Acid" OR "High-dose folic acid") AND Pregnant Interface: Advanced search	227
Total			1.641

Fonte: elaboração própria.

Quadro 2. Termos e resultados das estratégias de busca das revisões sistemáticas

Base	Data	Estratégia	Resultado
PubMed	20/07/2021	("Folic Acid"[Mesh] OR "Vitamin M" OR "Vitamin B9" OR "Pteroylglutamic Acid" OR "Folvite" OR "Folacin" OR "Folate" OR "High-dose folic acid") AND ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh] OR "Autistic Spectrum Disorder" OR "Autistic Spectrum Disorders" OR "Disorder, Autistic Spectrum" OR "Hypersensitivity"[Mesh] OR Hypersensitivities OR Allergy OR Allergies OR "Allergic Reaction" OR "Allergic Reactions" OR "Asthma"[Mesh] OR Asthmas OR "Bronchial Asthma" OR "Child Development"[Mesh] OR "Development, Child" OR "Infant Development" OR "Development, Infant") AND (systematic[<i>sb</i>] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR Review, Systematic)	28
LILACS	20/07/2021	("ácido fólico" OR "folic acid" OR "ácido fólico" OR "vitamina m" OR "ácido pteroilglutâmico" OR "high-dose folic acid") AND ("transtorno autístico" OR "autistic disorder" OR "trastorno autístico" OR autismo OR "autismo infantil" OR "síndrome de kanner" OR hipersensibilidade OR hypersensitivity OR hipersensibilidad OR alergia OR "alergia química" OR "reação alérgica" OR asma OR asthma OR "asma brônquica" OR "transtornos do neurodesenvolvimento" OR "neurodevelopmental disorders" OR "trastornos del neurodesarrollo" OR "distúrbios do desenvolvimento neural" OR "distúrbios do desenvolvimento neurológico" OR "distúrbios do neurodesenvolvimento" OR "transtorno do neurodesenvolvimento" OR "transtornos do desenvolvimento neural" OR "transtornos do desenvolvimento neurológico") AND (type_of_study:("systematic_reviews"))	0
		("ácido fólico" OR "folic acid" OR "ácido fólico" OR "vitamina m" OR "ácido pteroilglutâmico" OR "high-dose folic acid") AND ("transtorno autístico" OR "autistic disorder" OR "trastorno autístico" OR autismo OR "autismo infantil" OR "síndrome de kanner" OR hipersensibilidade OR hypersensitivity OR hipersensibilidad OR alergia OR "alergia química" OR "reação alérgica" OR asma OR asthma OR "asma brônquica" OR "desenvolvimento infantil" OR "child development" OR "desarrollo infantil" OR "desenvolvimento pré-escolar" OR "desenvolvimento da criança" OR "desenvolvimento da criança pré-escolar" OR "desenvolvimento da criança em idade pré-escolar" OR "desenvolvimento das crianças" OR "desenvolvimento das crianças em idade pré-escolar" OR "desenvolvimento de criança" OR "desenvolvimento de crianças" OR "desenvolvimento de lactentes" OR "desenvolvimento de pré-escolares" OR "desenvolvimento do lactente" OR "desenvolvimento do pré-escolar" OR "desenvolvimento dos lactentes" OR "desenvolvimento dos pré-escolares") AND (type_of_study:("systematic_reviews"))	0

Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação

Base	Data	Estratégia	Resultado																											
Embase		('folic acid'/exp OR '2 [[4 [(2 amino 4 oxo 3h pteridin 6 yl) methylamino] benzoyl] amino] pentanedioic acid' OR '2 amino 6 [[4 [(1, 3 dicarboxypropyl) aminocarbonyl] phenylamino] methyl] 4 pteridinol' OR '2 amino 6 [[4 [(1, 3 dicarboxypropyl) carbamoyl] anilino] methyl] 4 pteridinol' OR 'acfol' OR 'acide folique ccd' OR 'acido folico' OR 'acifolic' OR 'apo-folic' OR 'filicine' OR 'folacid' OR 'folacin' OR 'folart' OR 'folate' OR 'folate acid' OR 'folate sodium' OR 'folavit' OR 'foldine' OR 'foliamin' OR 'folic acid' OR 'folic acid dha' OR 'folicet' OR 'folicid' OR 'folina' OR 'folinsyre' OR 'folitab' OR 'folium acid' OR 'folivit' OR 'folsan' OR 'folsav' OR 'folverlan' OR 'folvite' OR 'gravi-fol' OR 'ingafol' OR 'lactobacillus casei factor' OR 'lafol' OR 'lexpec' OR 'megafol' OR 'mission prenatal' OR 'n [[4 [[(2 amino 4 oxo 1, 4 dihydro 6 pteridiny) methyl] amino] phenyl] carbonyl] glutamic acid' OR 'n [[4 [[(2 amino 4 oxo 1, 4 dihydropteridin 6 yl) methyl] amino] phenyl] carbonyl] glutamic acid' OR 'n [4 [[(2 amino 3, 4 dihydro 4 oxo 6 pteridiny) methyl] amino] benzoyl] glutamic acid' OR 'n [para [(2 amino 4 hydroxy 6 pteridylmethyl) amino] benzoyl] glutamic acid' OR 'neocpri' OR 'nsc 3073' OR 'pteroylglutamic acid tablets' OR 'pteroyl glutamate' OR 'pteroyl l glutamic acid' OR 'pteroyl monoglutamate' OR 'pteroylglutamate' OR 'pteroylglutamic acid' OR 'pteroylmonoglutamate' OR 'pteroylmonoglutamic acid' OR 'rubiefol' OR 'sodium folate' OR 'speciafoldine' OR 'unifol (folic acid)' OR 'vifolin' OR 'vitamin bc' OR 'vitamin m') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review') AND ('hypersensitivity'/exp OR 'erethism' OR 'hyperergic reaction' OR 'hyperergy' OR 'hypersensibility' OR 'hypersensitiveness' OR 'hypersensitivity' OR 'autism'/exp OR 'kanner syndrome' OR 'pdd (pervasive developmental disorder)' OR 'autism' OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism' OR 'childhood asthma' OR 'child development'/exp OR 'child development' OR 'development, child' OR 'infant development')	36																											
Cochrane Library		<table border="0"> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees</td> <td>3563</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>"High-dose folic acid"</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees</td> <td>1582</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>MeSH descriptor: [Hypersensitivity] explode all trees</td> <td>21248</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees</td> <td>11876</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>MeSH descriptor: [Neurodevelopmental Disorders] explode all trees</td> <td>8025</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>#1 OR #2</td> <td>3596</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>#3 OR #4 OR #5</td> <td>22826</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>#7 AND #8</td> <td>20</td> </tr> </table>	#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3563	#2	"High-dose folic acid"	79	#3	MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees	1582	#4	MeSH descriptor: [Hypersensitivity] explode all trees	21248	#5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11876	#6	MeSH descriptor: [Neurodevelopmental Disorders] explode all trees	8025	#7	#1 OR #2	3596	#8	#3 OR #4 OR #5	22826	#9	#7 AND #8	20	0
#1	MeSH descriptor: [Folic Acid] explode all trees	3563																												
#2	"High-dose folic acid"	79																												
#3	MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees	1582																												
#4	MeSH descriptor: [Hypersensitivity] explode all trees	21248																												
#5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11876																												
#6	MeSH descriptor: [Neurodevelopmental Disorders] explode all trees	8025																												
#7	#1 OR #2	3596																												
#8	#3 OR #4 OR #5	22826																												
#9	#7 AND #8	20																												
HSE	20/07/2021	("Folic Acid" OR "High-dose folic acid") AND (Asthma OR Allergy OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorders") Interface: Advanced search Publication type: Systematic review	0																											
Health Evidence	20/07/2021	("Folic Acid" OR "High-dose folic acid") AND (Asthma OR Allergy OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorders")	1																											
Epistemonikos	20/07/2021	("Folic Acid" OR "High-dose folic acid") AND (Asthma OR Allergy OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorders") Interface: Advanced search Publication type: Systematic review	23																											
Total			88																											

Nota: Foi utilizado o filtro de revisão sistemática nas bases de dados. Fonte: Elaboração própria

Apêndice 2. Estudos excluídos após leitura do texto completo, com justificativa

Estudo
Não é revisão sistemática
1 Brown SB, Reeves KW, Bertone-Johnson ER. Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: A systematic review. <i>Nutr Rev</i> 2014; 72: 55–64.
2 Hoxha B, Hoxha M, Zappacosta B. Folic acid and autism: A systematic review of the current state of knowledge. <i>Eur J Pediatr</i> 2019; 178: 1738
Não aborda a população de interesse
1 Lohner S, Fekete K, Berti C, et al. Effect of folate supplementation on folate status and health outcomes in infants, children and adolescents: A systematic review. <i>Int J Food Sci Nutr</i> 2012; 63: 1014–1020.
Não informa a dosagem
1 Wang T, Zhang HP, Zhang X, et al. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? <i>Allergy, Asthma Immunol Res</i> 2015; 7: 538–546.

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice 3. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas.

Abreviaturas e medidas: TEA - transtorno do espectro autista; AF - ácido fólico; ECR - ensaio clínico randomizado; EUA - Estados Unidos da América; OR - odds ratio (razão de chances); RR - risco relativo; I² - medida de heterogeneidade; IC95% - intervalo de 95% de confiança.

Autor, ano	Objetivo	Estudos primários com foco no PICO (nº tipo de estudo)	Países / regiões dos estudos primários (nº de estudos)	População, faixa etária	Dose	Conclusão	Conflito de interesses
Castro et al., 2016 ¹⁵	Realizar uma revisão sistemática de estudos envolvendo as relações entre ácido fólico e TEA.	3 coortes.	Não informado.	1.187 crianças de 1 a 10 anos.	> 600 mcg.	Os estudos sobre o consumo e a concentração de vitaminas em pacientes com autismo e suas mães ainda são inconclusivos, principalmente devido aos métodos discrepantes utilizados nos estudos apresentados e à inconsistência dos resultados.	Declararam não possuir.
Chen et al., 2021 ¹⁶	Analisar o efeito da suplementação de ácido fólico em doenças alérgicas infantis por meio de revisão sistemática e metanálise.	15 coortes.	Austrália (n=3), EUA (n=4), Holanda (n=5), Noruega (n=2), Reino Unido (n=1).	244.018 crianças de até 9 anos.	400 mcg a 1.238 mcg.	Nossos resultados sugeriram que a ingestão de ácido fólico pode ser um fator de risco para doenças alérgicas, especialmente alergias do trato respiratório em bebês e crianças pequenas. Além disso, as mulheres grávidas devem prestar atenção à suplementação de ácido fólico com suplementos de ácido fólico e alimentos fortificados com ácido fólico durante a gravidez.	Declararam não possuir.
Crider et al., 2013 ¹⁷	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise da associação entre folato pré-natal e exposição ao ácido fólico e risco de asma e outros resultados alérgicos na infância.	7 coortes e 3 casos controles.	Austrália (n=2), Canadá (n=1), EUA (n=3), Holanda (n=3), Noruega (n=1).	53.099 crianças na primeira infância.	400 mcg a 700 mcg.	Nossa revisão sistemática não apoiou uma ligação causal entre o uso de suplementos de ácido fólico durante a gravidez e o aumento do risco de asma em crianças.	Declararam não possuir.

Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação

Gao et al., 2016 ¹⁰	Avaliar de forma abrangente as evidências sobre o impacto do ácido fólico no neurodesenvolvimento, exceto para defeitos do tubo neural.	2 ECRs, 18 coortes e 2 casos controles.	Não informa de todos os estudos. EUA (n=2), Grécia (n=1).	156.750 (variou de 154 a 85.176) crianças de 1 a 11 anos.	400 mcg a >5.000 mcg.	A revisão sugere que a suplementação de ácido fólico na gravidez pode proteger contra o comprometimento do neurodesenvolvimento, incluindo TEAs em crianças, e pode melhorar a função cognitiva, intelectual e motora.	Declararam não possuir
Guo et al., 2019 ¹⁸	Elucidar a real associação entre a ingestão materna de AF durante o período pré-natal e o risco de TEA na prole	6 coortes e 2 casos controles.	Dinamarca (n=2), Noruega (n=2), EUA (n=2), Suécia (n=1), Israel (n=1).	840.776 crianças de 2 a 17 anos.	400 mcg a >1.000 mcg.	Este estudo não fornece suporte para a associação entre a ingestão materna de AF durante o período pré-natal e o risco reduzido de TEA em crianças.	Financiado pelo <i>Canadian Institutes for Health Research (CIHR)</i> (MOP-142723).
Iglesias et al., 2019 ¹⁹	Quantificar a associação do uso do ácido fólico no pré-natal no neurodesenvolvimento das crianças e o risco de TEA.	11 coortes, 3 casos controles e 2 ECRs.	Hungria(n=3), Alemanha (n=1), Grécia (n=1), Polônia (n=1), EUA (n=4), Noruega (n=2), Dinamarca (n=1), Suécia (n=1), Israel (n=1), Espanha (n=1).	756.365 crianças de 11 meses a 15 anos.	400 mcg a >5.000 mcg.	Nossos resultados sugerem que a suplementação pré-natal de ácido fólico foi associada a uma redução de 58% no risco de TEA. No entanto, considerando a etiologia multifatorial dos distúrbios do neurodesenvolvimento, vários fatores de confusão potenciais, como as características nutricionais e genéticas maternas, bem como outros fatores ambientais durante a gravidez, devem ser levados em consideração em investigações futuras. Embora mais estudos sejam necessários para se chegar a uma conclusão definitiva sobre o assunto, nossos dados apóiam e reforçam a necessidade de se estabelecer políticas de saúde voltadas para o planejamento da gravidez. Eles também destacam que é aconselhável incluir suplementos de ácido fólico de rotina pré-natal.	Declararam não possuir.
Liu et al, 2021 ²⁰	Investigar a associação da suplementação de ácido fólico e o risco de TEA para a criança.	6 coortes e 4 casos controles.	Países europeus (n=4), EUA (n = 3), Israel (n = 1), China (n = 2).	891.570 (variou de 94 a 507.856) crianças de 2 a 15 anos.	400 mcg a 4.800 mcg.	Nossa revisão sistemática e meta-análise forneceram o novo insight de que a suplementação de ácido fólico materno durante o período pré-natal, especialmente no início da gravidez, na redução do risco de descendência com TEA.	Declararam não possuir.

Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação

Skórka et al., 2012 ²¹	Avaliar evidências sobre se a suplementação de ácido fólico durante a gravidez e a vida precoce influencia os desfechos de desempenho mental em crianças.	2 ECRs.	Não informado.	4.122 gestantes (2.090 no grupo experimental e 2.032 no grupo de controle).	800 mcg.	Não foi observado nenhum efeito da suplementação pré-natal com ácido fólico sobre o desempenho mental nos estudos analisados e o uso de suplementação de ácido fólico contendo multivitamínico durante a gravidez não está associado a nenhum benefício para o desempenho mental das crianças.	Este trabalho foi parcialmente apoiado pela Comissão das Comunidades Europeias.
Zhong et al., 2020 ²²	Resumir as evidências sobre o papel da dieta pré-natal nos traços relacionados a TEA e destacar direções futuras.	1 coorte prospectiva e 2 casos controles.	EUA (n=2), Israel (n=1).	23.369 participantes.	600 mcg a 3.000 mcg.	No geral, a ingestão maior ou moderada de Ácido fólico esteve associada a reduções nas chances de TEA, embora os resultados não tenham sido uniformes e haja necessidade de esclarecer diferenças nos achados com base em biomarcadores versus ingestão relatada.	Esta pesquisa foi apoiada pela bolsa do Departamento de Defesa W81XWH-16-1-0753, bolsa do NIH 1R21HD096356-01, NINDS 1R01NS107607-01A1 e por meio de financiamento de pesquisa do <i>Eagles Autism Challenge</i> .

Fonte: Elaboração própria.