

FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHAREL EM ENFERMAGEM

ANNA CAROLINA XAVIER ALVES LOPES
BRENA EMANUELLY LIMA DE OLIVEIRA

AS CONSEQUÊNCIAS DO USO EXCESSIVO DE ÁCIDO FÓLICO EM MULHERES
EM IDADE REPRODUTIVA: REVISÃO INTEGRATIVA

MOSSORÓ
2023

**ANNA CAROLINA XAVIER ALVES LOPES
BRENA EMANUELLY LIMA DE OLIVEIRA**

**AS CONSEQUÊNCIAS DO USO EXCESSIVO DE ÁCIDO FÓLICO EM MULHERES
EM IDADE REPRODUTIVA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo Científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador(a): Profa. Ma. Joseline Pereira Lima

MOSSORÓ

2023

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

L864c Lopes, Anna Carolina Xavier Alves.

As consequências do uso excessivo de ácido fólico em mulheres em idade reprodutiva: revisão integrativa / Anna Carolina Xavier Alves Lopes; Brena Emanuely Lima de Oliveira. – Mossoró, 2023. 27 f.: il.

Orientadora: Profa. Ma. Joseline Pereira Lima.
Artigo científico (Graduação em Enfermagem) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Ácido fólico. 2. Uso excessivo. 3. Sobreuso. 4. Dosagem. I. Oliveira, Brena Emanuely Lima de. II. Lima, Joseline Pereira. III. Título.

CDU 616-083

**ANNA CAROLINA XAVIER ALVES LOPES
BRENA EMANUELLY LIMA DE OLIVEIRA**

**AS CONSEQUÊNCIAS DO USO EXCESSIVO DE ÁCIDO FÓLICO EM MULHERES
EM IDADE REPRODUTIVA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Artigo Científico apresentado à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório, para obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovada em ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Ma. Joseline Pereira Lima – Orientador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Profa. Ma. Lívia Helena Morais de Freitas Melo – Avaliador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Profa. Esp. Franciara Maria da Silva Rodrigues – Avaliador(a)
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

AS CONSEQUÊNCIAS DO USO EXCESSIVO DE ÁCIDO FÓLICO EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA: REVISÃO INTEGRATIVA

THE CONSEQUENCES OF EXCESSIVE USE OF FOLIC ACID IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: INTEGRATIVE REVIEW

**ANNA CAROLINA XAVIER ALVES LOPES
BRENA EMANUELLY LIMA DE OLIVEIRA**

RESUMO

O ácido fólico, vitamina B9 ou folato, faz parte do grupo de vitaminas do complexo B. Seu uso apresenta grande importância para a saúde, principalmente em mulheres que se encontram em idade reprodutiva. No entanto, é essencial o conhecimento a respeito da dose correta, de acordo com a necessidade de cada paciente. Esse estudo objetivou discutir e compreender a respeito das consequências relacionadas ao uso excessivo do ácido fólico por mulheres que se encontram em idade reprodutiva, através de uma revisão integrativa. A pesquisa foi realizada em outubro de 2023 através dos seguintes bancos de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, no qual foram utilizados os descritores, ácido fólico, uso excessivo, sobreuso e dosagem, que foram interligados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos publicados dentro do período de 2012 – 2022, redigidos na língua portuguesa ou inglesa, as pesquisas que foram realizadas em animais e/ou que possuem caráter opinativo ou incompleto foram excluídas. Foram encontradas 2.893 referências, onde somente 7 atenderam os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Após análise e interpretação dos dados coletados foi possível identificar que ainda existem controvérsias acerca de sua dose diária ideal e que há associação do seu uso excessivo com neoplasias, alterações no sistema imunológico e problemas infantis. Dessa forma, o resultado da pesquisa revelou evidências que sugerem que doses elevadas do folato no organismo podem causar efeitos adversos, assim, diante dessas adversidades, é crucial adotar uma abordagem equilibrada na suplementação de ácido fólico.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido fólico. Uso excessivo. Sobreuso. Dosagem.

ABSTRACT

Folic acid, vitamin B9 or folate, is part of the B complex group of vitamins. Its use is of great importance for health, especially in women of reproductive age. However, it is essential to know the correct dose, according to each patient's needs. This study aimed to discuss and understand the consequences related to the excessive use of folic acid by women of reproductive age, through an integrative review. The research was carried out in October 2023 through the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and PubMed, in which the descriptors, folic acid, excessive use, overuse and dosage, which were linked by the Boolean operators AND and

OR. Studies published within the period 2012 – 2022, written in Portuguese or English, were included; research that was carried out on animals and/or that is opinionated or incomplete was excluded. 2,893 references were found, only 7 of which met the inclusion and exclusion criteria of the present study. After analyzing and interpreting the collected data, it was possible to identify that there are still controversies regarding its ideal daily dose and that there is an association between its excessive use and neoplasms, changes in the immune system and childhood problems. Thus, the results of the research revealed evidence that suggests that high doses of folate in the body can cause adverse effects. Therefore, in the face of these adversities, it is crucial to adopt a balanced approach to folic acid supplementation.

Keywords: Folic acid. Excessive use. Overuse. Dosage.

1 INTRODUÇÃO

O ácido pteroilmonoglutâmico, usualmente conhecido como ácido fólico, vitamina B9 ou folato, faz parte do grupo de vitaminas do complexo B, é uma vitamina hidrossolúvel que apresenta como fórmula molecular o $C_{19}H_{19}N_7O_6$. Atuando como coenzimas, o folato participa de várias reações, como a biogênese de timidilato e purina, que são essenciais para sintetizar DNA e RNA, se tornando indispensável para o organismo humano, entretanto essa vitamina não é possível de ser sintetizada pelos mamíferos, havendo a necessidade de encontrar fontes exógenas para suplementação, sendo os alimentos como leveduras, vegetais verdes, vísceras, ovos, cereais e grãos as maiores fontes¹⁻².

O uso do ácido fólico possui um importante papel na saúde, principalmente para a mulher que se encontra em idade reprodutiva, a suplementação adequada no intervalo periconcepcional e durante os primeiros 03 meses de gestação são imprescindíveis para prevenir má-formação fetal, defeitos no tubo neural, prematuridade, anemia e baixo peso ao nascer, já que durante o período gravídico a mulher apresenta maiores necessidades de nutrientes devido o desenvolvimento fetal e o crescimento de tecidos materno³.

O processo de formação do tubo neural é concluído nas primeiras quatro semanas após a concepção. No entanto, se houver falhas na neurulação ou envoltórios, isso pode resultar em defeitos congênitos, sendo capaz de gerar problemas graves ou até mesmo fatais para os recém-nascidos. Entre as doenças mais comuns decorrentes dessas falhas estão a anencefalia e a espinha bífida. Por ser um nutriente vital, é importante que as pessoas mantenham uma dieta balanceada e rica em alimentos que contenham o ácido fólico ou que façam uso de suplementos alimentares quando necessário⁴.

O folato também está associado a prevenção de doenças cardiovasculares, onde estudos mostram que a deficiência de macro e micronutrientes, como o ácido fólico, pode estar atrelada

a uma maior propensão para desenvolvimento de acidente vascular encefálico (AVE). A suplementação da vitamina B9 vai ser eficaz na prevenção de AVE pois ela possui efeitos antioxidantes e antitrombóticos, que ajudam no metabolismo da homocisteína, aminoácido presente no plasma sanguíneo que possui relação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁵.

Aproximadamente 53 países incluem legislações que exigem a fortificação das farinhas de trigo com ácido fólico. No Brasil, a fortificação de farinhas de trigo e milho é obrigatório desde 2004 e tem como objetivo aumentar a ingestão do ácido fólico pela população em geral, especialmente por mulheres em idade fértil, para prevenir anemias e malformações do tubo neural em fetos. Quanto aos cuidados de saúde para a mulher em idade reprodutiva, profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, devem reconhecer os elementos predisponentes que aumentam a probabilidade de uma deficiência do ácido fólico no organismo⁶⁻⁵.

O ácido fólico é ofertado pelo SUS em forma de comprimidos para gestantes, a dose diária indicada é de 0,4 a 0,8 mg/dia, sendo a indicada para prevenção de malformação do tubo neural, porém o Sistema Único de Saúde oferece a medicação na porção de 5mg/dia, se tornando 10 vezes maior que a dosagem recomendada⁷.

É importante que os profissionais tenham conhecimento da dosagem a ser prescrita e de possíveis consequências em caso de superdosagem, principalmente o profissional enfermeiro, visto que é ele quem atua à frente da assistência pré-natal. O Ministério da Saúde garante respaldo para que o enfermeiro tenha autonomia na prescrição de algumas medicações durante a gestação, sendo uma delas o folato⁸.

Esse tema foi escolhido a partir da curiosidade das pesquisadoras a respeito das consequências ocasionadas pelo uso excessivo do ácido fólico em mulheres em idade reprodutiva. Evidencia-se a relevância desse estudo, pois nos últimos tempos, houve uma crescente preocupação sobre a possibilidade de consumir quantidades de folato acima do limite máximo da ingestão, reunindo informações acerca das consequências ocasionadas pelo seu uso excessivo, através de uma revisão integrativa. Além disso, esse trabalho vai proporcionar contribuição para profissionais de saúde corroborando no melhor entendimento acerca da superdosagem e seus efeitos indesejados no organismo, ademais possui também grande relevância acadêmica e científica, podendo beneficiar posteriores estudos sobre o tema.

Assim, sabendo da preocupação de possíveis consequências relacionadas ao consumo em excesso do folato, o presente artigo tem como objetivo discutir o que os estudos científicos mostram sobre as consequências relacionadas ao uso excessivo do ácido fólico por mulheres

em idade reprodutiva. Ademais, a pesquisa foi norteadada pelo seguinte questionamento: quais as consequências que o ácido fólico em excesso pode causar ao organismo de mulheres em idade reprodutiva, com base na literatura?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA E POLÍTICA DO USO DO ÁCIDO FÓLICO

Em 1931, Lucy Wills fez uma descoberta inovadora quando identificou o ácido fólico no extrato de levedura e demonstrou sua eficácia no tratamento de anemia gestacional em mulheres indianas. Posteriormente, esta vitamina foi nomeada de ácido fólico após sua extração nas folhas de espinafre⁹.

Em termos de funcionalidade e história, o ácido fólico está associado à vitamina B12. Em 1943, pesquisas realizadas com o objetivo de avaliar fatores de crescimento desconhecido em animais e bactérias que levaram ao primeiro isolamento da vitamina B9. No entanto, foi apenas em 1945 que a síntese desse composto foi identificada. Foi nesse mesmo ano que a estrutura química do composto foi descrita por Angier e colaboradores. Mais tarde, Spies demonstrou que é possível tratar anemia megaloblástica com essa vitamina no período da gestação. No ano de 1962 foram criados padrões para o diagnóstico da deficiência de folato e calcular as quantidades necessárias de ácido fólico para adultos, que, posteriormente, seriam utilizados como referência, a fim de estabelecer as orientações atuais de ingestão desse nutriente².

Durante a primeira metade do século XX, houve avanços significativos na identificação e produção de diferentes formas de ácido fólico, que foram utilizadas para tratar deficiências nutricionais e anemia macrocítica. Já na segunda metade do século, ocorreram importantes descobertas relacionadas às vias de absorção e metabolismo da vitamina, e como esses processos podem estar associados a diversas doenças, como as patologias cardíacas, defeitos congênitos e até o câncer. A partir de 1993, nos Estados Unidos, o serviço de saúde começou a instruir que as mulheres em idade fértil consumissem uma quantidade adequada de ácido fólico, para diminuir o risco de malformações fetais².

Por volta dos anos 60, começaram a surgir as primeiras ligações acerca da deficiência de ácido fólico e defeitos na formação do tubo neural em fetos, porém, apenas 4 décadas depois, essa associação foi confirmada, reconhecendo que mulheres que possuíam gravidezes de risco por deficiência no tubo neural fetal apresentavam níveis de vitamina B9 abaixo das gestantes

que não foram acometidas por essa deficiência. Em decorrência deste fato, em 1998 os Estados Unidos iniciaram como pioneiro na fortificação obrigatória da farinha de trigo com acréscimo do ácido fólico¹⁰.

Atualmente, países na América do Sul, África e Ásia, têm como obrigação a adição do folato na farinha de trigo. No Brasil, essa medida foi implementada em junho de 2004, quando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou que a farinha de trigo e milho deveria ser fortificada com ácido fólico e o ferro, de acordo com a Resolução nº 344. A legislação exige que a cada 100 gramas de farinha contenha no mínimo 4,2mg de ferro e 150mcg de AF, e nas embalagens devem conter, além do nome comum do produto, as seguintes frases; fortificado com ferro e AF, enriquecido com ferro e AF ou rico em ferro e AF³⁹.

2.2 USO DO ÁCIDO FÓLICO

O folato desempenha um papel de extrema importância na geração e proliferação das células do corpo humano, incluindo aquelas presentes no sangue, no sistema imunológico e na produção de proteínas. Ele exerce contribuição na formação do DNA e RNA, que são essenciais para o desenvolvimento fetal saudável. Durante a gravidez, o ácido fólico é indispensável para garantir a multiplicação celular adequada, o que é necessário para o crescimento do feto e para o desenvolvimento da placenta. Além disso, o ácido fólico é necessário para o crescimento normal durante a fase reprodutiva, incluindo a gestação e lactação, bem como a produção de anticorpos. Ele age como uma coenzima no metabolismo dos aminoácidos, na síntese de purina, pirimidinas, glicina e proteínas¹¹.

Quando deficiente no período gravídico, a falta de folato pode acarretar em problemas para a mulher e o conceito, podendo ser destacado como consequências maternas a anemia megaloblástica, DPP (descolamento prematura de placenta), pré-eclâmpsia e hemorragia pós-parto, as complicações perinatais são prematuridade, malformações diversas, principalmente a do tubo neural, crescimento fetal restrito, óbito neonatal, baixo peso ao nascer e retardo na maturação do sistema nervoso¹⁰.

Em quantidades excessivas de folato no corpo, ele é eliminado pelos rins, no entanto, parte dessa vitamina pode ser armazenada no organismo, especialmente no fígado. Em casos raros, algumas pessoas podem ser hipersensíveis ao folato e apresentar sintomas como febre, urticária, coceira e dificuldade respiratória, mesmo em doses habituais de 1 a 10 mg por dia. Quando a ingestão ultrapassa as recomendações máximas de 1.000 a 1.500mcg por dia, isso

pode levar a episódios de hiperatividade e excitação, náuseas, falta de apetite, inchaço abdominal, e também pode mascarar a presença de anemia perniciosa².

2.3 DOSAGEM

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Instrução Normativa - IN N° 28, de 26 de julho de 2018, Publicada no DOU n° 144, de 27 de julho de 2018, estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

Anexo III - Lista de limites mínimos de nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos que devem ser fornecidos pelos suplementos alimentares na recomendação diária de consumo por grupo populacional indicada pelo fabricante.

Figura 1 - Limites mínimos

Nutrientes	Unidades	Grupos Populacionais							
		0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 3 anos	4 a 8 anos	9 a 18 anos	³ 19 anos ≥19 anos	Gestantes	Lactantes
Ácido Fólico ^{vi}	µg	NA	NA	22,5	30	60	60	600	75

Fonte: BRASIL, 2018.

Anexo IV - Lista de limites máximos de nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos que devem ser fornecidos pelos suplementos alimentares na recomendação diária de consumo por grupo populacional indicada pelo fabricante.

Figura 2 - Limites máximos

Nutrientes	Unidades	Grupos Populacionais							
		0 a 6 meses	7 a 11 meses	1 a 3 anos	4 a 8 anos	9 a 18 anos	³ 19 anos ≥19 anos	Gestantes	Lactantes
Ácido Fólico ^{iv}	µg	NA	NA	150	200	202,31	614,86	605	629

Fonte: BRASIL, 2018.

A ingestão do folato durante o período periconcepcional e gestacional é de 400 mcg/dia, em casos de mulheres que não apresentam risco elevado para geração de crianças com DTN, já em mulheres que possuem alto risco de gestar bebês com defeitos no tubo neural, é prescrito doses mais elevadas, de 4.000 a 5.000mcg/dia, no Sistema Único de Saúde esse suplemento é

disponibilizado apenas da dosagem de 5.000mcg/dia em comprimidos e 200mcg/mL em solução oral, uma dosagem excedente ao recomendado para uso diário¹².

O folato é armazenado principalmente como poliglutamato, com aproximadamente metade dessas reservas no fígado, totalizando de 5 a 10 mg. Essas reservas podem suprir as necessidades do corpo por cerca de 4 meses. A excreção ocorre através da urina, fezes e bile, incluindo formas ativas e inativas. Nas fezes, 20% são restos não absorvidos da alimentação, e o restante é devido à secreção biliar e síntese por bactérias intestinais. A urina elimina cerca de 1 a 10 mcg/dia de formas de pteridinas e ácido benzoilglutâmico, formadas pela quebra do ácido fólico².

2.4 ATENÇÃO DA ENFERMAGEM NO USO DO ÁCIDO FÓLICO

A enfermagem desempenha um papel fundamental na assistência pré-natal à mulher grávida, uma vez que esse período é singular em sua vida. Cabe ao enfermeiro sensibilizar as gestantes e fornecer orientações necessárias sobre a importância do uso da suplementação da vitamina B9, incluindo informações sobre a forma correta de ingestão, duração de tratamento, finalidade e possíveis consequências negativas caso não sejam utilizados adequadamente, além disso, é responsabilidade do enfermeiro indicar onde esse medicamento pode ser encontrado gratuitamente¹³.

A Lei Nº 7.498, de 25 de junho de 1986, vai dispor sobre a regulamentação do exercício da enfermagem, e dá outras providências:

Art. 11. O Enfermeiro exerce todas as atividades de enfermagem, cabendo-lhe: II - como integrante da equipe de saúde: c) Prescrição de medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde.

É na Atenção Básica, através da Estratégia Saúde da Família (ESF) que o enfermeiro vai atuar na assistência ao pré-natal, em que é o momento oportuno para o desenvolvimento de ações de enfermagem, como a consulta de enfermagem, a prescrição da assistência e de medicamentos que são rotinas na unidade, que possuem aprovação de prescrição pela instituição de saúde.⁸

Durante a prestação de assistência de enfermagem a mulheres que estão em idade reprodutiva, que planejam uma gestação próxima ou que já se encontram no período gestacional

antes da 14ª semana de gravidez, o enfermeiro deve orientar e realizar a prescrição do ácido fólico, de acordo com as necessidades da paciente.⁴

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, na qual serão coletados dados a partir de fontes científicas por meio de uma pesquisa bibliográfica. A pesquisa bibliográfica é compreendida como o estudo de uma teoria que já foi publicada, tornando-se a melhor forma de iniciar um trabalho científico, pois é a partir dela que começamos a conhecer sobre o assunto a ser pesquisado. Sendo essencial que o pesquisador conheça e se aproprie acerca do tema, se dedicando ao estudo e análises das obras a fim de reconstruir a teoria e aprimorar os princípios teóricos, sendo possível realizar levantamentos, analisando informações importantes para o desenvolvimento da pesquisa¹⁵.

A revisão integrativa é constituída por seis fases para seu processo de construção, Souza et al, (2010)¹⁶, descrevem essas fases como:

- 1ª fase: Pergunta norteadora;
- 2ª fase: Busca ou amostragem na literatura;
- 3ª fase: Coleta de dados;
- 4ª fase: Avaliação dos estudos;
- 5ª fase: Discussão dos resultados;
- 6ª fase: Divulgação dos resultados.

A formulação do problema se deu a partir da seguinte pergunta norteadora: Quais as consequências que o ácido fólico em excesso pode causar ao organismo de mulheres em idade reprodutiva?

Para realização do levantamento dos artigos na literatura, foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Desse modo, foram utilizados os descritores em saúde: Ácido fólico, Uso excessivo de medicamentos prescritos, Sobreuso e dosagem, interligados pelos operadores booleano AND e OR.

Os critérios de inclusão delimitados para a escolha dos artigos foram: Artigos em português e inglês, publicados no período de 2012 a 2022, que apresentem coerência com o tema abordado. Os critérios de exclusão são pesquisas que não foram realizadas com humanos, artigos que possuem caráter opinativo, artigos incompletos, além de materiais de literatura/reflexão, editoriais, teses, dissertações, TCCs, estudos, que forem encontrados em

mais de uma fonte de dados, sendo considerados apenas uma vez.

Os artigos encontrados foram pré-selecionados, a partir da leitura do título e resumo, de acordo com cada base de dados, após análise completa dos estudos foram elencados no quadro, no qual foram descritos os principais tópicos dos artigos selecionados, sendo eles: Autor/ano, Título, Tipo de estudo, Periódico e Base de dados, Objetivo e Principais resultados.

Para a seleção dos estudos foram realizadas pesquisas de forma independente pelos autores nas bases de dados; no Scielo e no Lilacs foram utilizados os descritores "Ácido Fólico", "Sobreuso" e "Uso excessivo" interligados pelos operadores booleano AND e OR, a combinação realizada para chegar nos artigos selecionados foi: (Ácido Fólico) AND (Sobreuso) OR (Uso excessivo). Na base de dados PubMed os descritores foram utilizados na língua inglesa, sendo eles: "Acid Folic", "excessive use", "overuse" e "dosage", foram interligados pelos operadores AND e OR, a associação utilizada para a busca dos artigos foi: (acid folic) AND (excessive use) OR (overuse) AND (dosage).

A busca de artigos para constituir os resultados deste trabalho foi realizada em 03 bases de dados: PubMed, Scielo e Lilacs, utilizados as estratégias de busca foi obtido ao todo como resultado 2.893 publicações. Após delimitação dos anos de publicações e dos critérios de inclusão e exclusão, leitura integral das produções, avaliada relevância para o estudo foi realizado cruzamento nas bases de dados com o intuito de identificar trabalhos duplicados, restaram 7 trabalhos, sendo 2 na PubMed, 2 no Scielo e 3 na Lilacs, onde 2 trabalhos foram desconsiderados por duplicação em bases de dados, como demonstrado no fluxograma abaixo.

Figura 3 - Fluxograma do processo de busca



Fonte: Elaboração própria (2023)

Ao final dessa seleção, foram classificados 7 artigos, onde cada pesquisa passou por um processo minucioso de triagem e avaliação, com a finalidade de identificar estudos apropriados e de alta qualidade ao tópico de interesse.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a cuidadosa seleção dos trabalhos, eles foram organizados em quadros subsequentes. Os estudos escolhidos para esta pesquisa s foram divididos de forma criteriosa de acordo com o autor/ano, título, base de dados, periódico e tipo de estudo. Essa estrutura foi elaborada de maneira a facilitar a categorização dos dados.

Quadro 1: Descrição dos estudos selecionados na pesquisa quanto, autor/ano, título, base de dados, periódico, tipo de estudo.

	AUTOR/A NO	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	TIPO DE ESTUDO
1	Santos QD, Sichieri R, Lobo DM, Jr MEV. / 2013.	Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil	SCIELO/LILACS	Revista Saúde Pública	Estudo observacional de corte transversal
2	Liew SC. / 2016.	Ácido fólico e doenças - suplementá- lo ou não?	SCIELO/LILACS	Rev Assoc Med Bras	Revisão de literatura
	Araújo BC, Silva LALB,	Segurança do uso de ácido fólico	LILACS	Departamento de promoção da saúde	Revisão de literatura

3	Milhomens LM, Domene FM, Silva JL, Melo RC, Bortoli MC, Toma TS. / 2021.	em dosagem elevada durante a gestação.			
4	Gomes GW. / 2019.	Ácido fólico em excesso: efeitos sobre o metabolismo das vitaminas B2 e B6, o catabolismo do triptofano e a resposta imune.	LILACS	Biblioteca digital USP	Pesquisa observacional
5	Paniz C / 2015.	Efeitos do ácido fólico não metabolizado na metilação global do DNA, na expressão de RNAm dos genes de DHFR,	LILACS	Biblioteca digital USP	Corte transversal

		MTHFR, interferon- $\hat{\beta}$, TNF- α e interleucina-8, e na citotoxicidad e das células NK.			
6	Maruvada P, Stover PJ, Mason JB, Bailey RL, Davis CD, Field MS, et al. / 2020.	Lacunas de conhecimento na compreensão dos efeitos metabólicos e clínicos do excesso de folatos.	PUBMED	ELSEVIER	Revisão de literatura
7	Taylor MC, Atkinson C, Penfold C, Bhattacharya S, Campbell D, Smith GD, et al. / 2014.	Ácido fólico na gravidez e mortalidade por câncer e doenças cardiovasculares: acompanhamento adicional do ensaio de suplementação de ácido	PUBMED	Journal of Epidemiology and Community Health	Ensaio clínico randomizado

		fólico de Aberdeen.			
--	--	---------------------	--	--	--

Fonte: Elaboração própria (2023)

Quadro 2: Descrição dos estudos selecionados na pesquisa quanto, autor/ano, título, objetivo do estudo, principais resultados

	AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO DO ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
1	Santos QD, Sichieri R, Lobo DM, Jr MEV. / 2013.	Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil.	Avaliar a distribuição da ingestão de ácido fólico e a segurança de diferentes doses de suplementos em mulheres em idade reprodutiva.	Mulheres com ingestão habitual de ácido fólico acima do nível máximo de ingestão tolerável foram observadas para doses de suplemento de 800 mcg (7,0% das mulheres). Abaixo desse valor, qualquer dose de suplementação mostrou-se segura.
2	Liew SC. / 2016.	Ácido fólico e doenças - suplementá-lo ou não?	Associações entre o nível sérico de ácido fólico e algumas das doenças comuns encontradas em todo o mundo.	O benefício da suplementação de ácido fólico no período de pré-concepção para a prevenção de defeitos do tubo neural (DTN) foi bem estabelecido e foi sugerido que sessões de aconselhamento devem ser providas às mulheres com gravidezes anteriores afetadas por DTN. No entanto, os benefícios da

				suplementação de ácido fólico e os efeitos medicinais no tratamento de outras doenças são contraditórios e pouco claros.
3	Araújo BC, Silva LALB, Milhomens LM, Domene FM, Silva JL, Melo RC, Bortoli MC, Toma TS. / 2021.	Segurança do uso de ácido fólico em dosagem elevada durante a gestação.	Investigar a segurança do uso de ácido fólico em doses elevadas para a saúde de mulheres e crianças.	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.
4	Gomes GW. / 2019.	Ácido fólico em excesso: efeitos sobre o metabolismo das vitaminas B2 e B6, o catabolismo do triptofano e a resposta imune.	Avaliar os efeitos da intervenção diária com uma alta dose de AF (5 mg) por 90 dias sobre marcadores do estado das vitaminas do complexo B, e as consequências sobre os metabólitos da via das quinureninas e o sistema imune em adultos saudáveis.	Houve um grande aumento das concentrações de folato sérico após 45 e 90 dias de intervenção com AF. Não houve diferença nas concentrações de vitamina B12 antes e após a intervenção. As concentrações séricas de PLP foram semelhantes antes e após a intervenção.

5	Paniz C. / 2015.	Efeitos do ácido fólico não metabolizado na metilação global do DNA, na expressão de RNAm dos genes de DHFR, MTHFR, interferon- β , TNF- α e interleucina-8, e na citotoxicidade e das células NK.	Avaliar se as concentrações séricas de AF não metabolizado (UMFA) afetam a metilação global do DNA; a expressão de RNAm de genes da DHFR, MTHFR, interferon- γ , TNF- α e interleucina (IL)-8; e a citotoxicidade de células NK.	Os pacientes EH apresentaram maiores concentrações de AF (sérico, eritrocitário e UMFA) que seus controles, sendo que 55,5% (método microbiológico) e 74,1% (método LC-MS/MS) apresentaram concentrações suprafisiológicas da vitamina, e 74,1% apresentaram concentrações aumentadas de UMFA.
6	Maruvada P, Stover PJ, Mason JB, Bailey RL, Davis CD, Field MS, et al. / 2020.	Lacunas de conhecimento na compreensão dos efeitos metabólicos e clínicos do excesso de folatos.	Promover a compreensão científica e gerar um conjunto abrangente de conhecimentos relacionados com os efeitos metabólicos e clínicos do excesso de ácido fólico e do elevado nível de folato para informar recomendações clínicas e de saúde	Não há evidências suficientes para apoiar resultados adversos à saúde humana resultantes da ingestão de grandes quantidades de folato ou ácido fólico. No entanto, devido a um conjunto provocativo de observações e às potenciais ramificações destas observações para a saúde pública, justifica-se

			pública baseadas em evidências.	um conjunto abrangente e rigoroso de investigações futuras para determinar se existe uma relação causal.
7	Taylor MC, Atkinson C, Penfold C, Bhattacharya S, Campbell D, Smith GD, et al. / 2014.	Ácido fólico na gravidez e mortalidade por câncer e doenças cardiovasculares: acompanhamento adicional do ensaio de suplementação de ácido fólico de Aberdeen.	Estender a análise de um relatório que indica risco elevado de câncer de mama em altas doses de ácido fólico na gestação.	Não houve evidências que sugerissem um risco excessivo de morbidade ou mortalidade em qualquer grupo de suplementação em comparação com o placebo para 2002–2013 e nenhuma associação foi observada durante o período completo (1980–2013).

Fonte: Elaboração própria (2023)

Para aprofundar a discussão e promover uma compreensão mais abrangente do estudo, realizamos uma análise detalhada dividida em diferentes tópicos. Essa abordagem permitiu uma exploração mais completa e aprofundada das questões, proporcionando percepções valiosas para o entendimento do tema em estudo.

4.1 AUSÊNCIA NO CONSENSO DA DOSE DIÁRIA IDEAL

O ácido fólico desempenha um papel vital no desenvolvimento e na manutenção da saúde do nosso corpo, sendo crucial conhecer a dosagem correta de acordo com a necessidade de cada organismo, para uma mulher saudável e que não se enquadra em grupo de risco é recomendado uma dose de 400µg/dia, no entanto esse valor na maioria dos casos é excedido¹².

Essa informação é afirmada no estudo Gomes, no qual há o relato de uma suplementação de ácido fólico elevada, especialmente no contexto brasileiro, onde a recomendação oficial para mulheres saudáveis durante o período periconcepcional é de 5mg por dia. Este é um valor muito maior do que o recomendado pela OMS e outros países, que sugerem 400µg/dia, sendo enfatizado que não há evidências científicas sólidas que justifiquem a dose diária tão elevada de AF para todas as mulheres nesse período¹⁷.

É destacado que o uso diário de 5mg de AF por adultos saudáveis está associado a alterações nos níveis de vitaminas do complexo B, especialmente B2, B6 e B1, bem como em metabólitos da via das quinureninas e aumento nos níveis de folato sérico, além disso, o estudo observou mudanças no número de células T reguladoras (Treg) em resposta à suplementação de AF, indicando que doses elevadas podem ter impactos no sistema imunológico¹⁷.

Entretanto, é relatado que não há consenso sobre a dose diária adequada de ácido fólico. Compara-se diferentes estudos e doses, destacando que a suplementação de 400mcg de ácido fólico por dia parece ser suficiente para atingir uma concentração ótima de folato celular em algumas semanas de ingestão diária. No entanto, doses mais elevadas, como 700mcg por dia, são discutidas, com a ressalva de que não há informações suficientes sobre os efeitos prejudiciais a longo prazo dessas doses elevadas¹⁸.

Também é mencionada a relação entre o ácido fólico e a incidência de cânceres, indicando que o consumo elevado de ácido fólico pode estimular o crescimento e divisão de células, inclusive células pré-neoplásicas e cânceres subclínicos. Portanto, sugere-se uma abordagem cautelosa, recomendando o uso de suplementos com doses de 700 mcg nos casos de gestação planejada, mas mantendo a recomendação de 400 mcg por dia para as demais mulheres em idade reprodutiva¹⁸.

4.2 ÁCIDO FÓLICO E NEOPLASIAS

O estudo afirma que não foram encontradas evidências sólidas que ligassem qualquer dose de ácido fólico tomada durante a gravidez à mortalidade por câncer ou doenças cardiovasculares (DCV) na vida posterior. Em análises anteriores, havia uma sugestão de um risco aumentado de mortalidade por todos os tipos de câncer, possivelmente incluindo câncer

de mama, em mulheres que receberam 5mg de ácido fólico por dia durante a gravidez. No entanto, os resultados atuais indicam que essas associações podem ter ocorrido ao acaso, especialmente devido ao número limitado de casos observados¹⁹.

Além disso, o trabalho também explorou a teoria de um "duplo efeito", sugerindo que o ácido fólico pode ter efeitos diferentes em pessoas com lesões pré-existentes versus aquelas sem lesões, no entanto, os resultados não foram conclusivos devido ao pequeno número de casos no estudo. Embora o estudo não tenha confirmado uma ligação significativa entre a suplementação de ácido fólico e o risco de câncer ou doenças cardiovasculares, destaca a necessidade de pesquisas adicionais para entender melhor seus efeitos a longo prazo na saúde das mulheres¹⁹.

Em contraste, outra pesquisa apresenta uma perspectiva controversa. Ele sugere que a exposição excessiva ao folato pode estar associada a um aumento do risco de câncer, abrangendo tipos como colorretal, de mama, pulmão, pâncreas e outros. Especificamente, o alto status de folato, especialmente o ácido fólico, parece promover a carcinogênese. Diversas vias plausíveis foram propostas para explicar esse fenômeno, incluindo a promoção da hiperproliferação de células neoplásicas, a redução da atividade das células natural killer, a promoção de um ambiente pró-inflamatório no cólon e o folato, atuando como componente em vias de sinalização celular pró-carcinogênicas²⁰.

Outrossim, há uma discussão sobre a interação entre o folato e a vitamina B-12 no metabolismo do folato mediado pelo 1-carbono. A deficiência de vitamina B-12 pode levar a um acúmulo de folato celular como 5-MTHF (metilfolato), resultando em uma deficiência funcional de folato e prejudicando a biossíntese de nucleotídeos e DNA. Isso é conhecido como "armadilha de metila" e pode causar anemia megaloblástica²⁰.

4.3 CONSEQUÊNCIAS A LONGO PRAZO PARA CRIANÇAS DECORRENTES DA SUPLEMENTAÇÃO EXCESSIVA DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO

É relatado uma considerável controvérsia em relação à suplementação contínua de ácido fólico durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez para prevenir defeitos do tubo neural. De acordo com seu trabalho, é citado 3 estudos, onde o primeiro relata que a suplementação de folato iniciada a partir do pré-natal não demonstrou impacto significativo no peso da criança ao nascer, no peso da placenta ou na idade gestacional²¹.

Em contraste, a pesquisa indicou que altas doses de suplementação de ácido fólico podem reduzir o risco de baixo peso no nascimento. Da mesma forma, não foi encontrado

quaisquer benefícios da suplementação no peso da placenta ou durante a gestação. Porém, quando houve um aumento da ingestão do ácido fólico em duas vezes mais, também impactou no ganho de peso da criança. Por fim, foi ressaltado a necessidade de estudos adicionais a fim de aprimorar as diretrizes e recomendações para mulheres grávidas²¹.

No tratado, é relatado um estudo de coorte prospectivo realizado na Grécia envolvendo 553 mães e crianças, onde a maioria das gestantes iniciou a suplementação de ácido fólico no início da gravidez, 68% utilizaram doses de 5.000 mcg/dia e 24% optou por doses acima de 5.000mcg/dia, enquanto que somente 8% não fizeram uso da suplementação. Ao completarem dezoito meses de idade, as crianças foram submetidas a avaliações utilizando o instrumento *Bayley Scales of infant and Toddler Development*. Os achados da pesquisa indicaram que o uso de doses elevadas do folato no início da gestação se correlacionou positivamente com o desenvolvimento do vocabulário, capacidade de comunicação e compreensão verbal¹².

No entanto, em outro estudo de coorte multicêntrico e conduzido em quatro regiões da Espanha, houve participação de 2.506 mulheres, onde 438 delas ingerindo quantidades superiores a 5.000 mcg/dia de ácido fólico. Os pesquisadores chegaram à conclusão de que a administração de doses elevadas durante a gravidez poderia ter um possível impacto prejudicial sobre o desenvolvimento psicomotor das crianças¹².

Em consonância com os achados anteriores, é citado um estudo realizado na China, no qual foram examinados dados de uma pesquisa de caso-controle que incluiu 150 casos de asma em crianças e 212 controles. Em conjunto com uma meta-análise envolvendo 14.438 participantes, foi observado que o risco de desenvolver asma infantil aumentou de forma significativa em crianças nas quais as mães receberam altas doses de ácido fólico. Essa descoberta levou à conclusão de que a alta ingestão de vitamina B9 durante o período gestacional estava associada a um aumento no risco de asma infantil¹².

4.4 CONSEQUÊNCIAS DA SUPLEMENTAÇÃO EXCESSIVA DO ÁCIDO FÓLICO NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A pesquisa mostra preocupação com a alta concentração do ácido fólico não metabolizado no organismo, em consequência da fortificação das farinhas de trigo e milho, além de destacar a importância do acompanhamento laboratorial para ajustar as doses individualmente, evitando deficiências de vitamina, mas também prevenindo concentrações excessivas²².

O estudo identifica efeitos adversos associados ao uso crônico e elevado de ácido fólico (AF) em pacientes com anemia hemolítica hereditária (EH), incluindo uma redução significativa na capacidade citotóxica das células *Natural Killer* (NK), um componente importante do sistema imunológico. Essa redução na atividade das células NK pode ter implicações na vigilância contra células tumorais e na resposta inflamatória. Além disso, o estudo aponta para alterações na expressão de genes relacionados ao ciclo do folato em resposta ao AF, indicando a complexidade das interações entre o AF e os processos biológicos²².

Por fim, conclui-se que a administração crônica de doses elevadas de AF, como 5 mg/dia, está associada a efeitos negativos na imunidade, especificamente na função das células NK, e destaca a necessidade de reavaliação do uso terapêutico contínuo de altas doses de AF, bem como uma monitorização cuidadosa das concentrações de folato em pacientes que precisam de uso contínuo dessa vitamina²².

5 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados, a suplementação do ácido fólico durante a gestação revela complexidades, indicando uma abordagem cautelosa. Enquanto a recomendação internacional para mulheres saudáveis seja de 400µg/dia, nota-se uma tendência de doses elevadas, especialmente na população brasileira.

O resultado da pesquisa revelou evidências que sugerem que doses elevadas do folato no organismo podem causar efeitos adversos, como as mudanças nos níveis de vitaminas do complexo B, alterações metabólicas e no sistema imunológico. Além disso, associações entre altas doses do ácido fólico e o risco de asma infantil são destacadas, indicando potenciais consequências para o desenvolvimento em crianças.

A relação entre ácido fólico e neoplasias é abordada de forma contraditória nos estudos mencionados. Enquanto uma pesquisa não identificou fundamentos sólidos associando a suplementação a câncer ou doenças cardiovasculares, outro sugere que a exposição excessiva pode potencialmente elevar o risco de diversos tipos de câncer. Isso ressalta a importância de conduzir mais pesquisas para aprofundar o entendimento dessas relações.

Assim, diante dessas adversidades, é crucial adotar uma abordagem equilibrada na suplementação de ácido fólico durante a gestação, considerando não apenas a prevenção de defeitos do tubo neural, mas também os potenciais riscos associados a doses elevadas. A individualização das doses, monitoramento cuidadoso e a necessidade de mais pesquisas são

ressaltados como elementos essenciais para orientar práticas de suplementação mais seguras e eficazes para a população.

Assim, almeja-se que esta pesquisa proporcione uma contribuição tanto no âmbito acadêmico, ao explorar as possíveis ramificações do uso excessivo de ácido fólico em mulheres em idade reprodutiva, quanto no campo científico, uma vez que a temática carece de estudos aprofundados. A relevância estende-se aos profissionais da saúde, responsáveis por prescrever a vitamina em questão, ressaltando a importância do conhecimento sobre suas dosagens e as implicações decorrentes de uma administração exacerbada.

REFERÊNCIAS

1. Dias AC. Aplicação da Análise por Injeção em Batelada com Detecção Amperométrica para a determinação de ácido fólico em formulações farmacêuticas [Internet]. [Universidade Federal de Uberlândia]; 2019 [cited 2023 Mar 4]. Available from: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/26302>
2. Vannucchi H, Monteiro TH. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Ácido Fólico. 2010.
3. Marchioro AA, Sá-Nakanishi ABD, Campanerut PAZ. Importância do ácido fólico. Uningá Review [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 16];1(1). Available from: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/462>
4. Espolador GM, Jordão BA, Cardoso MG, Sabino AMNF, Tavares BB. Identificação dos fatores associados ao uso da suplementação do ácido fólico na gestação. Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 4];5(5). Available from: <http://www.seer.ufsj.edu.br/recom/article/view/766/857>.
5. Sousa KPD de, Pessoa IJW, Carvalho GC de MR, Oliveira TKB de. Interação entre o ácido fólico e acidente vascular encefálico: uma revisão integrativa da literatura. Research, Society and Development. 2020 May 3;9(7):e160973850.
6. Santos Q dos, Sichieri R, Marchioni DML, Verly Jr E. Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil. Revista de Saúde Pública [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 Mar 4];47:952–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/xDvHbZQ3QjdNSDDjY8VD7nk/?lang=pt>.
7. Núcleo de Telessaúde Maranhão HU-UFMA. A suplementação diária com o comprimido de ácido fólico de 5mg disponível no SUS é segura na gestação? – BVS Atenção Primária em Saúde [Internet]. BVS Atenção Primária em Saúde. 2019 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://aps-repo.bvs.br/aps/podemos-entregar-a->.
8. Silva DP, Silvestre GCSB, Castelli LS, Silva FV, Vicente JT da S, Faria NB, et al. Os significados do pré-natal atribuído por gestantes realizado por enfermeiros. Research, Society and Development. 2021 Jun 6;10(6):e44210615937.

9. Communication C, Uehara S, Rosa G. Revista de Nutrição Association between folic acid deficiency and disease and prevention strategies: a critical view R E S U M O. Rev Nutr [Internet]. 2010 [cited 2023 Mar 13];23(5):881–94. Available from: <https://www.scielo.br/j/rn/a/qc8LC7JQRB9xkx6zkXsSvhN/?format=pdf&lang=pt>.
10. Neto M. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural -dtn série orientações e recomendações febrasgo n 1 [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Serie-DTN-2a-ed-web.pdf>.
11. Alves S, Santos L, Bezerra A, Lima S. Ácido fólico: uma abordagem acerca de benefícios e malefícios folic acid: an approach reflective a benefit your fence. Temas em Saúde [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 13];16(4). Available from: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2017/01/16401.pdf>.
12. Araújo BC de, Silva LALB da, Milhomens LM, Domene FM, Silva J de L da, Melo RC de, Bortoli MC de, Toma TS. 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? [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 16]. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1392111/21_rr_depros_acido_folico_gestacao.pdf.
13. Pereira RA, Teles JN, Costa CML. A importância do ácido fólico e sulfato ferroso na gestação. Revista Extensão [Internet]. 2019 Oct 2 [cited 2023 Apr 3];3(1):75–82. Available from: <https://revista.unitins.br/index.php/extensao/article/view/1687/1126>.
14. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde –MS, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 16]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_COMP.pdf/db9c7460-ae66-4f78-8576-dfd019bc9fa1.
15. Costa J, Sousa P, Cardoso M. Excesso de ácido fólico na gravidez e asma na infância [Internet]. AIMGF. 2020 [cited 2023 Mar 4]. Available from: https://gestor.aimgfzonanorte.pt/Uploads/Magazine/85143v10_2_full_text_booklet.pdf.
16. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Mar 31];8(1):102–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=en>.
17. Gomes, GW. Ácido fólico em excesso: efeitos sobre o metabolismo das vitaminas B2 e B6, o catabolismo do triptofano e a resposta imune [tese]. São Paulo: , Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2019 [cited 2023 out 13]. Available from: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9142/tde10122019114249/publico/Guilherme_Wataru_Gomes_DO_Original.pdf.
18. Santos Q dos, Sichieri R, Marchioni DML, Verly Jr E. Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil. Revista de Saúde Pública [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2023 out 13];47:952–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/xDvHbZQ3QjdNSDDjY8VD7nk/?lang=pt>.

19. 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. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2015 Apr 8;69(8):789–94.
20. Maruvada P, Stover PJ, Mason JB, Bailey RL, Davis CD, Field MS, et al. Knowledge gaps in understanding the metabolic and clinical effects of excess folates/folic acid: a summary, and perspectives, from an NIH workshop. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Oct 6;112(5):1390–403.
21. Liew SC. Folic acid and diseases - supplement it or not? *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2016 Feb [cited 2023 out 14];62(1):90–100. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000100090.
22. Paniz C. Efeitos do ácido fólico não metabolizado na metilação global do DNA, na expressão de RNAm dos genes de DHFR, MTHFR, interferon- β , TNF- α e interleucina-8, e na citotoxicidade das células NK [Internet]. www.teses.usp.br. 2015 [cited 2023 out 14]. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9136/tde-17022016-104043/pt-br.php>.