



FRANCIELE NUNES DIAS

**A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NO PERÍODO PRÉ-CONCEPÇÃO
PODE CAUSAR ANQUILOGLOSSIA? REVISÃO NARRATIVA**

Santa Maria, RS

2022

FRANCIELE NUNES DIAS

**A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NO PERÍODO PRÉ-CONCEPÇÃO
PODE CAUSAR ANQUILOGLOSSIA? REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Odontologia, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgiã Dentista – Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Bianca Zimmermann Santos

Santa Maria, RS

2022

FRANCIELE NUNES DIAS

**A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NO PERÍODO PRÉ-CONCEPÇÃO
PODE CAUSAR ANQUILOGLOSSIA? REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Odontologia - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgiã-Dentista.

Prof^a Dr^a. Bianca Zimmermann Santos – Orientadora (Universidade Franciscana)

Alice Souza Pinto (Universidade Franciscana)

Maurício Mezomo (Universidade Franciscana)

Aprovado em de de 2022.

DEDICATÓRIA

Esta minha conquista seria impossível sem a presença diária da minha dupla dinâmica e amada, Cristiano e Felipe. Aliás, não é apenas minha conquista: também é deles. Dedico, da mesma maneira, ao meu pai, madrasta, irmãos, familiares e amigos, que de alguma forma, através de seus exemplos de vida e luta, estiveram presentes em cada passo dado e a cada objetivo alcançado. E, em especial a minha mãe e madrinha, que me inspiraram em vida a ser guerreira sem deixar de ser bondosa e que sei que me guiam através de sua luz e seu amor eterno.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a tudo que me fez chegar até aqui, alguns chamam de sorte, outros de destino, eu chamo de Deus. Aos colegas, agradeço com carinho por todos os momentos que passamos juntos. Vocês fizeram a caminhada mais alegre e prazerosa.

A minha orientadora, Bianca Zimmermann Santos, agradeço o incentivo e afeto que sempre teve por mim. Por sempre estar pronta a esclarecer dúvidas, ensinar e corrigir de forma gentil. Quero expressar toda a minha admiração, tanto para a profissional, quanto para a pessoa que és.

Agradeço, também, à Cristiane Medianeira Savian, por todo apoio, atenção, carinho e dedicação que teve ao auxiliar-me em momentos de incerteza. Aos demais professores, agradeço de todo coração por todos os ensinamentos, confiança e paciência ao longo da graduação. Vocês foram fundamentais para minha formação como cirurgiã-dentista e agregaram de forma muito positiva valores a minha vida pessoal.

E, para finalizar, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram ao longo do caminho para a realização desse sonho.

RESUMO

Objetivo: tendo em vista a escassez de conteúdos que efetivamente comprovem a correlação entre o consumo de ácido fólico e a incidência de anquiloglossia em neonatos, esta revisão de literatura será conduzida com o objetivo de fazer um levantamento bibliográfico das evidências disponíveis sobre a relação entre o aumento de casos de anquiloglossia com o aumento no número de suplementação periconcepcional e pré-natal com o uso de ácido fólico.

Metodologia: foram utilizadas as bases de dados PubMed/MEDLINE e BVS. A busca dos artigos foi realizada em formulário avançado, sendo considerados os descritores para a base de dados BVS: “Anquiloglossia” e “ácido fólico”. Para a busca na PubMed foram considerados os termos indexados no Mesh Database “Ankyloglossia”, “Folic Acid”. Todos foram associados entre si pelo operador booleano AND. Não houve limitação em relação ao idioma e ano de publicação dos artigos encontrados.

Resultados: os principais artigos analisados sugerem que há uma correlação, ainda que discreta, entre consumo regular de ácido fólico durante o período pré-concepcional e a incidência de anquiloglossia. Os estudos analisados no transcorrer do presente trabalho corroboram a hipótese dessa associação.

Conclusão: a literatura sinaliza que há ligação entre o uso de ácido fólico e o surgimento de anquiloglossia, porém mais estudos devem ser realizados para comprovar esta associação de forma mais precisa.

Palavras-chaves: Freio lingual; Anquiloglossia; Ácido Fólico; Lactente; Criança.

ABSTRACT

Purpose: in view of the scarcity of contents that effectively prove the correlation between folic acid consumption and the incidence of ankyloglossia in neonates, this literature review will be conducted with the objective of making a bibliographic survey of the available evidence on the relationship between the increase in cases of ankyloglossia and the increase in the number of periconceptual and prenatal supplementation with the use of folic acid.

Methodology: PubMed/MEDLINE and BVS databases were used. The search for the articles was performed in an advanced form, considering the descriptors for the BVS database: "Ankyloglossia" and "folic acid". For the search in PubMed were considered the terms indexed in the Mesh Database "Ankyloglossia", "Folic Acid". All were associated with each other by the Boolean operator AND. There was no limitation in relation to the language and year of publication of the articles found.

Results: the main articles analyzed suggest that there is a correlation, although slight, between regular consumption of folic acid during the preconception period and the incidence of ankyloglossia. The studies analyzed during the present study corroborate the hypothesis of this association.

Conclusion: the literature indicates that there is a link between the use of folic acid and the emergence of ankyloglossia, but more studies should be conducted to prove this association more accurately.

Key words: Lingual Frenum; Ankyloglossia; Folic Acid, Infant; Child.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	12
CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

O presente trabalho será submetido à avaliação para publicação, como trabalho completo no Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão-SEPE 2022.

A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NO PERÍODO PRÉ-CONCEPÇÃO PODE CAUSAR ANKILOGLOSSIA? REVISÃO NARRATIVA

Franciele Nunes Dias¹, Cristiane Medianeira Savian², Bianca Zimmermann dos Santo³

1. Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade Franciscana – UFN
2. Mestre em Saúde Materno-Infantil da Universidade Franciscana – UFN
3. Professora Doutora do Curso de Odontologia na Universidade Franciscana – UFN

Autor para correspondência:

Bianca Zimmermann Santos

Rua Guilherme Cassel Sobrinho, 275/902, Nossa Senhora de Lourdes.

CEP: 97050-270, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil

Telefone: (55) 9695.1225 - Email: biancazsantos@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A anquiloglossia trata-se de uma anomalia de desenvolvimento caracterizada pela má formação do freio lingual, o que resulta em um movimento limitado da língua (WALSH; TUNKEL, 2017). Observada em recém-nascidos e, esporadicamente, de forma leve em adultos, tem sua frequência quatro vezes maior em indivíduos do sexo masculino (NEVILLE, et al., 2009). Recentemente, houve uma alteração na definição do que se trata a anquiloglossia. Cabe salientar que a ênfase era direcionada em definir anatomicamente, se a posição do freio lingual era anterior ou posterior (WALSH et al., 2017). Hoje, no entanto, a preocupação gira em torno de seus aspectos funcionais. Por se tratar de um remanescente tecidual localizado em linha média, sua anatomia eventualmente curta ou de espessura maior que o normal, pode interferir na mobilidade ideal da língua, desencadeando, por exemplo, problemas de fala e sucção (WALSH et al., 2017). A prevalência exata é desconhecida sobre a influência dos diferentes tipos de critérios utilizados para a realização diagnóstica, estima-se que ocorra entre 0,1 e 12,11% dos recém-nascidos (WALSH et al., 2017).

Por se tratar de um achado clínico relativamente comum entre recém-nascidos, a anquiloglossia está frequentemente relacionada com dificuldades encontradas no momento de amamentar. Pega insuficiente, problema de sucção no ato de a amamentação, bem como surgimento de dores na região dos mamilos maternos por ocasião do ato da amamentação, estão recorrentemente associados a tal achado (BALLARD et al., 2002; BURYK et al., 2011). Apesar de ser difícil apontar uma falha exata no processo embrionário que resulte na anquiloglossia, observa-se que o problema parte uma falha no desenvolvimento do órgão durante o processo de organogênese, onde estruturas de linha média estão em situação de risco, resultando em uma divisão celular inadequada (XIAO et al., 2005).

Estudos indicam que o uso de ácido fólico periconcepcional e pré-natal pode ter um efeito protetor no desenvolvimento de estruturas localizadas em linha média (GOH et al., 2006). Entretanto, sugere-se que o uso de uma maior quantidade de suplementação de ácido fólico pode desencadear uma síntese excessiva de tecidos localizados nessa região, resultando, por exemplo, em um quadro de anquiloglossia (AMITAI et al., 2019). Existem hipóteses que ligam o aumento crescente de casos de anquiloglossia, com a maior quantidade de suplementação alimentar por ácido fólico periconcepcional e pré -natal para a prevenção de defeitos no tubo neural (AMITAI et al., 2019).

Encontram-se poucos estudos na literatura que tenham verificado, de forma objetiva, a associação entre o consumo de ácido fólico no período periconcepcional e pré-natal com o aumento significativo de casos de anquiloglossia (AMITAI et al., 2019). O crescente número de mães que desejam amamentar, muitas vezes prejudicado pela anquiloglossia, leva frequentemente à procura por atendimento médico (ITO, 2014). Dessa forma, cabe ressaltar que o fato de não se saber de forma clara sobre o mecanismo causador da anquiloglossia, pode vir a levantar questionamentos específicos acerca do surgimento de tal anomalia, além do que desvendar seus fatores etiológicos pode permitir que medidas de prevenção sejam adotadas.

Tendo em vista a escassez de conteúdos que efetivamente comprovem a correlação entre o consumo de ácido fólico e a incidência de anquiloglossia em neonatos, esta revisão de literatura será conduzida com o objetivo de fazer um levantamento bibliográfico das evidências disponíveis sobre a relação entre o aumento de casos de anquiloglossia com o aumento no número de suplementação periconcepcional e pré-natal com o uso de ácido fólico.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa de literatura as bases de dados utilizadas foram: PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e BVS (<https://bvsalud.org/>). A busca dos artigos foi realizada em formulário avançado, sendo considerados os descritores para a base de dados BVS: “Anquiloglossia”, e “ácido fólico”. Para a busca na PubMed foram considerados os termos indexados no Mesh Database “Ankyloglossia”, “Folic Acid”. Todos foram associados entre si pelo operador booleano AND. Não houve limitação em relação ao idioma e ano de publicação dos artigos encontrados.

Após, na lista de resultados, foi realizada a leitura do título e resumo para adequada inclusão dos artigos relacionados ao tema. Por fim, foi selecionada a bibliografia relevante citada nos artigos selecionados e não encontrada na busca.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A anquiloglossia é uma anomalia de desenvolvimento lingual caracterizada pela inserção aumentada do músculo genioglosso e pela inserção baixa do frênulo lingual (MCCLELLAN et al., 2015). Sua etiopatogenia ainda não é bem conhecida, todavia estudos

indicam que a “língua presa” pode estar associada a alterações congênitas ou mutações genéticas (KNOX, 2010).

Observa-se a incidência de anquiloglossia quando existem alterações da anatomia do freio lingual, tais como freio anormalmente curto e inserido próximo ao ápice lingual, dificuldade nos movimentos de lateralidade, elevação e protrusão da língua, e quando observa-se um formato de coração quando em movimento de protrusão (MARTINELLI et al., 2014).

O diagnóstico precoce da anquiloglossia, o qual visa diminuir os danos à saúde do lactente, e que também, tem por objetivo o ganho de peso e um maior conforto à mãe durante a amamentação, deve ser priorizado (BRITO et al., 2008; WALSH; BENOIT, 2019). Nesse sentido, podemos afirmar que a anquiloglossia causa alterações nas funções e estruturas do sistema estomatognático, o que prejudica de forma significativa o bem-estar e convívio social de indivíduos acometidos (MORISSO et al., 2012). Sua presença em crianças e adolescentes leva, comumente, a problemas que afetam de forma notável a qualidade de vida desses. Problemas como distúrbios de fala, má higiene bucal e *bullying* podem ser facilmente observados nesses casos (ARAUJO et al., 2020).

Desse modo, estabelecer uma avaliação multidisciplinar que tenha por objetivo a realização do procedimento de frenectomia em crianças que necessitam de tal intervenção é imprescindível (DIXON et al., 2018). Outrossim, abordando-se acerca dos métodos utilizados para a realização do diagnóstico, nota-se que na literatura existem estudos que denotam, claramente, que o conhecimento de gestantes sobre o “Teste da linguinha”, instrumento de diagnóstico oficial vigente no Brasil, é insuficiente (POMINI et al., 2019). Tal índice de informação decai, principalmente, quando tratam-se de mães de renda e escolaridade mais baixas (POMINI et al., 2019). Esse fato reforça a necessidade de políticas públicas de melhor abrangência e efetividade, que se destinem a melhorar a qualidade da assistência em saúde para mães e bebês.

A anquiloglossia não possui diagnóstico fácil, por não ter protocolo padrão para identificação. Quando precoce e corretamente identificada pode melhorar a qualidade de vida tanto de mães quanto de filhos (MACIEL et al., 2021). Ainda que frágil, a literatura concorda que há relação entre freio lingual e implicações relacionadas à amamentação de bebês e a nutrição dos mesmos (MACIEL et al., 2021). Sendo assim, estudos mais específicos e profundos, bem como novos parâmetros são necessários para que haja a obtenção de dados mais precisos sobre o diagnóstico ideal e o momento correto para que um tratamento eficaz seja de fato realizado.

O ácido fólico, também conhecido como vitamina B9 do complexo B, pode ser encontrado em diversos alimentos, principalmente em folhas verdes. O folato consiste em um termo genérico para compostos que possuam atividade vitamínica semelhante a do ácido pteroilglutâmico e é a forma natural da vitamina presente nos alimentos (KRISHNASWAMY; NAIR, 2001). Podemos, então, definir o ácido fólico como a forma sintética do folato, o qual pode ser encontrado em diversos alimentos fortificados e suplementos vitamínicos (BAILEY, 2000).

A divisão celular generalizada é uma característica central do desenvolvimento do embrião e, posteriormente, do feto. O folato possui um papel central devido a sua importância na síntese de ácido nucleico (SCHOLL, 2000). O consumo de ácido fólico durante o período periconcepcional reduz a ocorrência de defeitos do tubo neural, e também possui um papel importante relacionado ao aumento dos eritrócitos, alargamento uterino, ao crescimento da placenta e do feto (SCHOLL, 2000). Por caracterizar-se como um agente importante no processo da multiplicação celular, o ácido fólico é fundamental durante o período periconcepcional e pré-natal, na prevenção a depleção materna de folato e permitindo um estoque dessa substância em prol do feto, de maneira adequada a um crescimento e desenvolvimento ideal (LYNN, 2000).

Atento a isso, o consumo de ácido fólico no período pré-gestacional vem aumentando significativamente em muitos países, com o intuito de prevenir anomalias congênitas (CZEIZEL, 1992; VAN GOOL et al., 2018). Em se tratando de fendas orofaciais, especificamente, os estudos existentes mostram-se inconsistentes sobre a relação entre suplementação de ácido fólico e prevenção. Entretanto, resultados de dois estudos realizados em 2006 e em 2018 indicam que há um significativo efeito protetor (GOH et al., 2006; JAHANBIN et al., 2018).

Por ter um papel importante como cofator nas vias metabólicas essenciais que estão envolvidas com a síntese de DNA e metilação, o ácido fólico possui um mecanismo que age reduzindo possíveis defeitos nos processos citados anteriormente (IMBARD et al., 2013). Uma quantidade inadequada de ácido fólico no momento crítico da divisão celular durante a organogênese, pode acarretar em um maior risco para a produção de células, onde as estruturas de linha média estão sujeitas a dano (XIAO et al., 2005).

AMITAI e colaboradores (2019), baseados em um estudo observacional, sugerem que o consumo de suplementação de ácido fólico, durante a organogênese, pode desencadear uma síntese excessiva de tecido, a qual pode ser observada com um fechamento mais apertado do que o ideal em estruturas de linha média, resultando, em alguns casos, na produção exacerbada

de tecido conjuntivo na região de base da língua, ocasionando o freio lingual. Porém, existe muita controvérsia na literatura sobre as questões relacionadas à anquiloglossia (MESSNER et al., 2020), sendo necessários, cada vez mais, estudos com boas bases científicas. Abaixo, é apresentado um quadro sinóptico com a síntese dos principais dados referentes às três publicações encontradas sobre a temática.

TABELA 1: Quadro sinóptico, apresentando a síntese dos principais dados referentes às publicações incluídas, que salientam a relação entre suplementação periconcepcional com o uso de ácido fólico e surgimento de anquiloglossia.

Título / Autores / Ano de Publicação	Periódico / Base de dados	Idioma publicado / País	Objetivo	Método	Principais resultados / Conclusões
Preconception folic acid supplementation: A possible cause for the increasing rates of ankyloglossia / AMITAI, Y. et al,2020.	Med Hypotheses/ Pubmed	Inglês / Israel	Propor uma explicação hipotética alternativa baseada no aumento da utilização da suplementação periconcepcional de ácido fólico para o pré-venção de defeitos do tubo neural (DTN).	Avaliar a hipótese, realizando um estudo observacional caso-controle comparando a utilização de ácido fólico antes da gravidez em mães de bebês com e sem anquiloglossia. Bebês com anquiloglossia (n = 85) foram comparados a um grupo controle sem anquiloglossia (n = 140).	Houve uma ligeira e insignificante elevação na frequência de relatos na utilização de ácido fólico ("qualquer ingestão") entre mães de bebês com anquiloglossia em comparação com grupos controle (74,1% e 66,4%, respectivamente). Essa diferença foi um pouco maior, mas insignificante quando a ingestão de ácido fólico ("na maioria dos dias") foi considerada (65,9% e 53,6%, respectivamente, OR = 1,67, IC 95%

					<p>= 0,93-3,05, P = 0,07). Em contraste, a ingestão relatada de ácido fólico pré-concepcional ("regularmente") foi significativamente maior entre mães de bebês com anquiloglossia em comparação com grupos controle (54,1% e 25,7%, respectivamente, OR = 3,41, IC 95% =1,85-6,27 , p < 0,0001). A associação relatada entre maior frequência de ingestão regular de ácido fólico pré-concepcional e anquiloglossia, corrobora a hipótese dessa associação. Mais estudos são necessários para testar essa hipótese.</p>
<p>Tongue Abnormalities Are Associated to a Maternal Folic Acid Deficient Diet in Mice / Maldonado E et</p>	<p>Nutrients PubMed</p>	<p>/ Inglês / Espanha</p>	<p>Relatar a influência da dieta materna no desenvolvimento da língua e propor que a língua seja adicionada à lista</p>	<p>Uma dieta deficiente em FA (FAD) foi administrada a fêmeas de camundongos C57/BL/6J de oito semanas de</p>	<p>Todas as medidas retrocederam de 10% para 38%, com relação ao volume inicial e com o aumento do número de semanas na dieta</p>

al., 2017.			<p>de órgãos de defeitos congênitos sensíveis ao ácido fólico.</p>	<p>idade por 2-16 semanas. As fêmeas prenhes foram sacrificadas no dia 17 de gestação (E17). Foram estudadas as línguas e cabeças de 15 fetos controle e 210 fetos experimentais. Nas línguas, a largura máxima, largura da base, altura e área foram comparadas com largura, altura e área da cabeça.</p>	<p>FAD materna. As áreas diminuídas da cabeça e da língua mostraram uma redução harmônica (correlação não paramétrica de Spearman, $Rho = 0,802$) em relação às semanas em dieta FAD materna. As anomalias congênitas da língua apresentaram prevalência de 10,9%, dividida em aglossia (3,3%) e microglossia (7,6%), sempre acompanhada de agnatia (5,6%) ou micrognatia (5,2%). Esta é a primeira vez que as alterações da língua são relacionadas experimentalmente à dieta FAD materna em camundongos. Os autores sugerem que a língua seja incluída na lista de órgãos de defeitos congênitos sensíveis a FA devido à sua relevância em vários processos</p>
------------	--	--	--	--	--

					chave de alimentação e nutrição.
<p>Oral findings and its association with prenatal and perinatal factors in newborns/</p> <p>Perez-Aguirre B et al., 2018.</p>	<p>Korean J Pediatr/ PubMed</p>	<p>Inglês/ México</p>	<p>Este estudo teve como objetivo determinar a frequência de alterações na cavidade oral do recém-nascido e avaliar a associação com fatores pré-natais e perinatais.</p>	<p>Este estudo transversal avaliou 2.216 recém-nascidos. Os achados bucais foram avaliados nas primeiras 24 horas de vida por meio de exame visual. Sexo, peso, comprimento, idade gestacional e distúrbios médicos no nascimento foram registrados. Informações demográficas e médicas maternas também foram obtidas.</p>	<p>Os achados bucais mais comuns foram nódulos de Bohn, pérolas de Epstein e cistos da lâmina dentária. Outros achados intrabucais incluíram cistos odontogênicos, anquiloglossia, dentes natais, entre outros. Nas análises de regressão logística, o consumo de ácido fólico durante a gravidez foi significativamente associado a nódulos de Bohn (odds ratio [OR], 1,79;</p>

				<p>intervalo de confiança de 95% [IC], 1,23–2,55; P=0,002), pérolas de Epstein (OR, 1,63; 95 % CI, 1,14–2,33; P = 0,007) e cistos da lâmina dentária (OR, 1,45; 95% CI, 1,02–2,05; P = 0,038). Além disso, os nascimentos prematuros foram negativamente e associados à prevalência de nódulos de Bohn (OR, 0,63; IC 95%, 0,50–0,80; P≤0,0001). A comparação entre os recém-nascidos com e sem cisto de inclusão oral mostrou que a ingestão materna de ácido fólico e ferro foi</p>
--	--	--	--	--

					significativa mente diferente (P<0,05). A ingestão materna de ácido fólico e ferro esteve associada à prevalência de cistos de inclusão oral.
--	--	--	--	--	---

CONCLUSÃO

A literatura sinaliza que há associação entre o uso de ácido fólico e o surgimento de anquiloglossia, porém mais estudos devem ser realizados para comprovar esta associação de forma mais precisa e lançar luz sobre o mecanismo de surgimento de tal anomalia. Cabe salientar que a aparente associação não deve comprometer a importante mensagem de saúde pública para suplementação inicial realizada com o uso de ácido fólico, uma vez que a anquiloglossia tem menor significância comparada aos DTNs e outras malformações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMITAI, Y. et al. Pre-conceptional folic acid supplementation: A possible cause for the increasing rates of ankyloglossia. **Med Hypotheses**, v. 134, n. 109508, p. 1-3, 2020.

ARAUJO, M. C. et al. Evaluation of the lingual frenulum in newborns using two protocols and its association with breastfeeding. **J Pediatr**, v. 96, n. 3, p. 379-85, 2020.

BALLARD, J. L.; AUER, C. E.; KHOURY, J. C. Ankyloglossia: assessment, incidence, and effect of frenuloplasty on the breastfeeding dyad. **Pediatrics**, v. 110, n. 5, p. 1-3, 2002.

BRITO, S. F. et al. Frênulo lingual: classificação e conduta segundo ótica fonoaudiológica, odontológica e otorrinolaringológica. **Rev CEFAC**, v. 10, n. 3, p. 343-351, 2008.

BURYK, M.; BLOOM, D.; SHOPE, T. Efficacy of neonatal release of ankyloglossia: a randomized trial. **Pediatr**, v. 8, n. 1, p. 280-288, 2011.

CENTENO, T. E. et al. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 7, n. 7, p. 1-96, 2019.

CZEIZEL, A. E.; DUDÁS, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. **NEJM**, v. 327, n. 26, p. 1832-1835, 1992.

DIXON, B. et al. A multifaceted programme to reduce the rate of tongue-tie release surgery in newborn infants: Observational study. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 113, n. 1, p. 156-163, 2018.

GOH, Y. I. et al. Prenatal Multivitamin upplementation and Rates of Congenital Anomalies: A Meta-Analysis. **J Obstet Gynaecol Can**, v. 28, n. 8, p. 680-688, 2006.

IMBARD, A. et al. NeuralTube Defects, Folic Acid and Methylation. **Int J Environ Res Public Health**, v. 10, n. 9, p. 4352-4389, 2013.

ITO, Y. Does frenotomy improve breast-feeding difficulties in infants with ankyloglossia? **Pediatr Int**, v. 4, n. 56, p. 497-505, 2014.

JAHANBIN, A. et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of oral clefts in the offspring. **J Cran Surg**, v. 29, n. 6, p. 534-541, 2018.

KNOX, I. Tongue-tie and frenotomy in the breastfeeding Newborn. **NeoReviews**, v. 11, n. 9, p. 513-519, 2010.

MACIEL, Y. L.; SILVA SOBRINHO, A. R.; MEDRADO, J. G. B. Influence of neonatal ankyloglossia on breastfeeding: a literature review. **Arch Health Investig**, v. 10, n. 6, p. 992-995, 2021.

MALDONADO, E. et al. Tongue Abnormalities Are Associated to a Maternal Folic Acid Deficient Diet in Mice. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 26, 2017.

- MARTINELLI, R. L. C.; MARCHESAN, I. Q.; BERRETIN-FELIX, G. Estudo longitudinal das características anatômicas do frênulo lingual comparado com afirmações da literatura. **Rev CEFAC**. v. 16, n. 4, p. 1-6, 2014.
- MCCLELLAN, H. L. et al. Persistent Nipple Pain in Breastfeeding Mothers Associated with Abnormal Infant Tongue Movement. **Int J Environ Res Public Health**, v. 12, n. 9, p. 10833-45, 2015.
- MESSENER, A. H. et al. Ankyloglossia: incidence and associated feeding difficulties. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 126, n. 1, p. 36-9, 2000.
- MESSENER, A. H. et al. Clinical Consensus Statement: Ankyloglossia in Children. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 162, n. 5, p. 597-611, 2020.
- MORISSO, M. F.; BERWIG, L. C.; SILVA, A. M. T. Anquiloglossia: ocorrência de alterações do sistema estomatognático. **RGO**, v. 60, n. 2, p. 203-8, 2012.
- NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- PEREZ-AGUIRRE B. et al. Oral findings and its association with prenatal and perinatal factors in newborns. **Korean J Pediatr**, v. 61, n. 9, p. 279-28, 2018
- POMINI, M. C. et al. Conhecimento de gestantes sobre o teste da linguinha em neonatos. **Rev Odontol UNESP**, v. 47, n. 6, p. 341-47, 2019.
- SCHOLL, T. O.; JOHNSON, W. G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. **Am J Clin Nutr**, v. 71, n. 5, p. 1295S-303S, 2000.
- WALSH, J. et al. Ankyloglossia and Lingual Frenotomy: National Trends in Inpatient Diagnosis and Management in the United States, 1997-2012. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v.156, n. 4, p. 735-740, 2017.
- WALSH, J.; MCKENNA BENOIT, M. Ankyloglossia and Other Oral Ties. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 52, n. 5, p.795-811, 2019.
- WALSH, J.; TUNKEL, D. Diagnosis and Treatment of Ankyloglossia in Newborns and Infants: A Review. **JAMA**, v. 143, n. 10, p.1032–1039, 2017.

XIAO, S. et al. A deficiência materna de folato resulta em suprarregulação seletiva de receptores de folato e ribonucleoproteína-E1 nuclear heterogênea associada a múltiplas aberrações sutis em tecidos fetais. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 73, n. 1, p. 6-28, 2005.