

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE NUTRIÇÃO

JAQUELINE DA SILVA

**O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO COMO PREVENÇÃO
DAS MALFORMAÇÕES FETAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

LAGES - SC
2019

CURSO DE NUTRIÇÃO

JAQUELINE DA SILVA

**O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO COMO PREVENÇÃO
DAS MALFORMAÇÕES FETAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário FACVEST – UNIFACVEST, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Webber Dimer
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Angélica Markus Nicoletti

LAGES - SC
2019

JAQUELINE DA SILVA

O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO COMO PREVENÇÃO DAS MALFORMAÇÕES FETAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário FACVEST – UNIFACVEST como requisito para a obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Webber Dimer

Coorientador: Prof^a. Dr^a Angélica Markus Nicoletti

Lages, SC ____/____/2019. Nota _____

Nádia Webber Dimer

Nádia Webber Dimer
Coordenadora do Curso de Nutrição

LAGES
2019

A Deus, pela inspiração e paz. A meus pais e a toda minha família, que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que meu sonho se realizasse e que eu alcançasse essa etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradecer a Deus já que sem ele eu não sou nada.

A meus pais que além de caminharem sempre ao meu lado acreditaram no meu sonho e foram grandes incentivadores para que eu chegasse até aqui.

Aos meus amigos agradeço pelo apoio transmitido todos os dias nos bancos da universidade.

A orientadora Prof^a. Dr^a. Nádia Webber Dimer e a co-orientadora Prof^a. Dr^a Angélica Markus Nicoletti por todos os ensinamentos.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

“Tentar é arriscar-se ao fracasso. Mas os riscos têm que ser corridos, pois o maior perigo na vida é não arriscar nada.”
(Leo Buscaglia)

O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NA GESTAÇÃO COMO PREVENÇÃO DAS MALFORMAÇÕES FETAIS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

JAQUELINE DA SILVA ¹

PROF^a. DR^a. NADIA WEBBER DIMER ²

PROF^a. DR^a. ANGÉLICA MARKUS NICOLETTI ³

RESUMO

O ácido fólico é um nutriente considerado essencial para o ser humano, sendo o folato a forma natural encontrada nos alimentos, e o ácido fólico a forma sintética do folato. Em decorrência da gestação diversas modificações que acontecem durante esse período as mulheres tornam-se propensas a desenvolver deficiência de folato. Esta deficiência pode bloquear a renovação celular adequada durante um momento crítico no fechamento do tubo neural, podendo ocasionar uma malformação fetal. Na metodologia deste trabalho foi utilizado o método bibliográfico, utilizando principalmente como fontes de pesquisa artigos científicos, periódicos, teses e dissertações sobre o tema. Ter um bom aporte de ácido fólico é essencial no período gestacional e a maioria das mulheres não consome a quantidade de ácido fólico suficiente para garantir a boa formação do feto e assim evitar malformações associadas a defeitos do fechamento do tubo neural. Com base na pesquisa concluiu-se que é de extrema importância a conscientização sobre a inclusão de alimentos contendo ácido fólico na dieta, principalmente para as mulheres grávidas e para as que pretendem engravidar, mesmo já existindo a fortificação dos alimentos determinada pela ANVISA. Bem como é necessário suplementos com ácido fólico a fim de prevenir defeitos do tubo neural e outras malformações fetais.

Palavras-chave: Ácido fólico. Gestação. Malformações fetais.

¹ Acadêmica do Curso de Nutrição do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Graduada em Nutrição pela Universidade do Extremo Sul Catarinense, Mestrado/ Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul (UNESC).

³ Graduada em Nutrição pela Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Santa Maria e Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

THE ROLE OF FOLIC ACID IN PREGNANCY AS PREVENTION OF FATE MALFORMATION: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

JAQUELINE DA SILVA ¹

PROF^a. DR^a. NADIA WEBBER DIMER ²

PROF^a. DR^a. ANGÉLICA MARKUS NICOLETTI ³

ABSTRACT

Folic acid is a nutrient considered essential for humans, with folate being the natural form found in food, and folic acid being the synthetic form of folate. As a result of pregnancy, several changes that occur during this period women become prone to develop folate deficiency. This deficiency can block adequate cell renewal during a critical moment in the closing of the neural tube, which can cause fetal malformation. In the methodology of this work, the bibliographic method was used, mainly using scientific articles, journals, theses and dissertations on the topic as research sources. Having a good supply of folic acid is essential during pregnancy and most women do not consume enough folic acid to guarantee the baby's proper formation and thus avoid malformations associated with neural tube defects. Based on the research, it was concluded that it is extremely important to raise awareness about the inclusion of foods containing folic acid in the diet, especially for pregnant women and for those who intend to become pregnant, even though the fortification of foods determined by ANVISA already exists. As well as folic acid supplements are needed to prevent neural tube defects and other fetal malformations.

Keywords: Folic acid. Gestation. Fetal malformations.

¹ Student of the Nutrition Course at UNIFACVEST University Center.

² Graduated in Nutrition from the University of Santa Catarina, Master / Doctorate in Health Sciences from the Universidade do Extremo Sul (UNESC).

³ Graduated in Nutrition from the Northwest Regional University of Rio Grande do Sul State, Master in Food Science and Technology from the Federal University of Santa Maria and PhD in Food Science and Technology from the Federal University of Pelotas (UFPEL).

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1- Quantidade recomendada de ácido fólico..... | 23 |
| TABELA 2- Distribuição do uso de suplemento de folato durante a gestação segundo variáveis maternas..... | 26 |
| TABELA 3- Razão de prevalência bruta e ajustada segundo variáveis associadas ao uso de suplemento de ácido fólico durante a gestação. | 27 |
| TABELA 4- Fatores associados aos defeitos de fechamento do tubo neural. | 28 |
| TABELA 5- Tipos de defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos..... | 29 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 5 |
| 1.1 PROBLEMA | 5 |
| 1.2 OBJETIVOS..... | 5 |
| 1.2.1 Objetivo Geral..... | 5 |
| 1.2.2 Objetivos Específicos | 6 |
| 1.3 JUSTIFICATIVA..... | 6 |
| 1.4 HIPÓTESES | 6 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 8 |
| 2.1 ASPECTOS GERAIS DO ÁCIDO FÓLICO..... | 8 |
| 2.1.1 Estrutura e mecanismos de ação do Ácido Fólico | 8 |
| 2.1.2 A fortificação de produtos farináceos com ácido fólico | 10 |
| 2.2 ÁCIDO FÓLICO E A GESTAÇÃO | 10 |
| 2.2.1 Período ideal para começar a suplementação com ácido fólico na gestação..... | 11 |
| 2.3 MALFORMAÇÕES NO FETO OCASIONADAS PELA FALTA DO ÁCIDO FÓLICO... | 12 |
| 2.3.1 Defeitos do tubo neural | 12 |
| 2.3.1.1 Espinha Bífida..... | 13 |
| 2.3.1.2 Anencefalia..... | 15 |
| 3. ASPECTOS METODOLÓGICOS | 16 |
| 4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS..... | 17 |
| 5. CONCLUSÃO | 31 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMA

O ácido fólico (AF) é uma vitamina do complexo B, amplamente usado durante a gestação e até mesmo antes deste período (BRASIL, AMARANTE e OLIVEIRA, 2017). Ofertar um bom aporte de AF no período gestacional é primordial para garantir a construção de características metabólicas e hormonais do bebê, já que a deficiência de ácido fólico tem sido associada a doenças crônicas não transmissíveis, complicações na gestação, doenças neurodegenerativas, inadequado desenvolvimento e problemas de fechamento do tubo neural fetal (ESPOLADOR, 2015; HUANG, 2014; UEHARA, 2010).

Devido inúmeras funções que o AF desempenha no organismo materno e fetal, no período da gestação, associado ao fato de que o organismo não sintetiza esta vitamina, seu aporte deve ser garantido através de uma dieta equilibrada e ou uso de suplementação, ambos devem ser monitorados por profissional nutricionista habilitado, pois quando as quantidades de sua ingestão excedem ocorre uma desestabilização da relação com a vitamina B12 desencadeando quebra cromossômica e descontrole mitótico (SANTOS e LIMA, 2016).

A maioria das mulheres não consome a quantidade suficiente de ácido fólico para que aconteça a proteção do feto dos graves defeitos do tubo neural que possam surgir, nem todas conseguem manter uma alimentação balanceada no período gestacional, devido a própria correria do dia a dia, então a única forma de assegurar a prevenção de riscos na gravidez é através da ingestão do ácido fólico em alimentos ou por meio de suplementos sintéticos do folato (TELES e FORTES, 2018).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Identificar através de uma revisão bibliográfica como as pesquisas tem se referido ao uso e suplementação de ácido fólico durante a gestação como forma de prevenção de malformações fetais.

1.2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos têm por função nortear os temas que serão aprofundados neste projeto e estão identificados a seguir:

- a) Identificar quais as malformações que a falta de ácido fólico pode gerar no feto;
- b) Constatar quais problemas a falta de ácido fólico pode acarretar durante a gravidez;
- c) Elucidar se existe acesso a suplementação de ácido fólico às gestantes de forma universal;
- d) Demonstrar qual a incidência no Brasil de doenças associadas ao feto e a gestante na deficiência de suplementação de ácido fólico;
- e) Identificar a dose ideal de suplementação de ácido fólico.

1.3 JUSTIFICATIVA

Este trabalho pretende traçar aspectos que evidenciam a importância da suplementação de ácido fólico na gravidez para evitar as malformações fetais, abordar quais os problemas que a falta de ácido fólico pode acarretar para os bebês. Busca-se ainda esclarecer sobre a importância de uma alimentação saudável e com alimentos que possuem o folato e a incidência de problema de malformações nos fetos no Brasil relacionada a falta de folato.

O ácido fólico tem um importante papel na produção e manutenção de novas células, maturação e formação de glóbulos vermelhos e brancos na medula óssea. A deficiência do ácido fólico está diretamente associada ao aumento de defeitos do tubo neural no feto e à anemia megaloblástica na mãe, existem evidências de que a suplementação com o ácido fólico no início da gestação pode reduzir em até 75% o risco de o bebê nascer com defeitos no tubo neural (LINHARES e CESAR, 2016).

Neste sentido, é preciso que seja realizada uma análise minuciosa dos efeitos da suplementação de ácido fólico nas gestantes e a importância para o desenvolvimento saudável do feto, desta forma, evitando o aumento de defeitos no tubo neural.

1.4 HIPÓTESES

A deficiência na suplementação de ácido fólico no período gestacional é um problema e tem relação direta com a malformação fetal, principalmente com defeitos no fechamento do tubo neural.

Ter acesso ao ácido fólico durante o período gestacional deve ser direito de todas as gestantes e uma preocupação dos órgãos públicos devido a sua grande importância.

O uso de ácido fólico acaba sendo potencializado quando é consumido junto com outros nutrientes e quando a gestante opta por uma dieta equilibrada.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ASPECTOS GERAIS DO ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico é a vitamina B9, essa vitamina é essencial para a saúde de todos e a carência desta pode causar vários transtornos para a gestante e seu bebê. Visando evitar esses transtornos é indicado aumentar o consumo de alimentos com ácido fólico e ainda fazer a suplementação de 2 a 3 meses antes de engravidar justamente para garantir a necessidade desta vitamina nessa fase da vida (ZANIN, 2019).

O ácido fólico foi descoberto no ano de 1931, por Lucy Wills através de um extrato de leveduras, que provou ser eficiente no tratamento da anemia gestacional em mulheres indianas, que mais tarde denominou-se ácido fólico por ter sido extraído de folhas de espinafre (UEHARA e ROSA, 2010).

A primeira publicação sobre a possibilidade de prevenir anomalias fetais com o uso de ácido fólico foi há 40 anos, naquela época os autores associaram a ocorrência de defeitos do tubo neural com a elevação em cinco vezes na concentração urinária do ácido forminoglutâmico e acabaram por concluir que o problema estava relacionado com alterações no metabolismo e não relacionado a baixa ingestão do ácido fólico (CABRAL, CABRAL e BRANDÃO, 2011).

O folato tem um papel muito importante para a saúde, estabilidade e para a manutenção do material genético, contribui positivamente na redução dos defeitos do tubo neural, além de conforme já descritos em alguns estudos, exerce um efeito benéfico na proteção de alguns tipos de câncer (MARCHIONI, 2013).

Dentre os alimentos que são ricos nesta vitamina pode-se citar, o fígado de frango cozido em que 100g contem 770mcg de ácido fólico, o levedo de cerveja 100g contem 626mcg desta vitamina, lentilhas 99g contem 179mcg de ácido fólico, espinafre 95g contem 103mcg de ácido fólico (ZANIN, 2019).

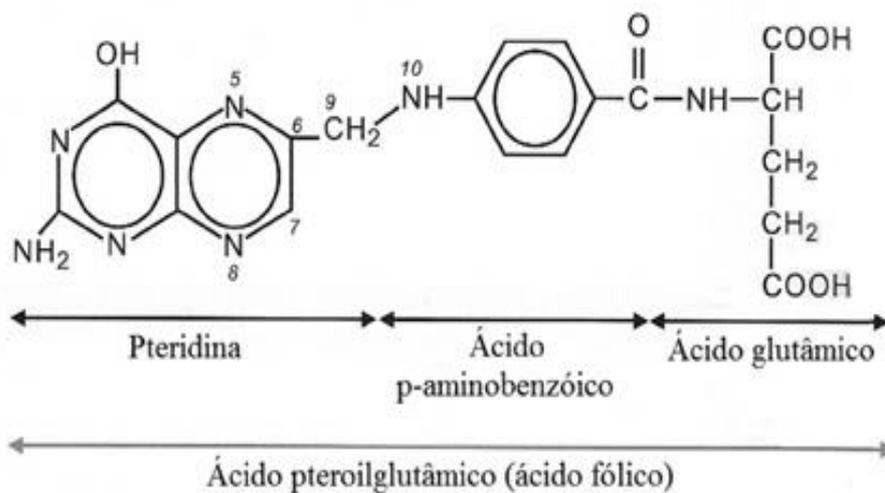
2.1.1 Estrutura e mecanismos de ação do Ácido Fólico

O ácido fólico sendo uma vitamina do complexo B, é essencial para uma gravidez saudável, e a sua estrutura química consiste em três partes, sendo um anel de pteridina, ácido p-aminobenzóico e uma molécula de ácido L-glutâmico. Cerca de 90% do folato ingerido pela

dieta é em forma de poliglutamatos reduzidos, ligados a proteínas (LINHARES e CESAR, 2016).

Para melhor entendimento a figura a seguir explica detalhadamente a estrutura química do ácido fólico, com as suas três partes a Pteridina, ácido p-aminobenzóico e uma molécula de ácido L-glutâmico.

FIGURA 1: Estrutura química do ácido fólico.



Fonte: Vannucchi e Monteiro, 2010.

O ácido fólico é hidrossolúvel e sua fonte é exclusivamente exógena, sendo o termo de designação comum para a fórmula farmacêutica chamado de ácido pteroilglutâmico. Esta é a forma estável da vitamina, embora não seja aquela metabolicamente ativa e inclui qualquer membro da família dos pteroilglutamatos, sendo que a sua fórmula estrutural possui uma conjugação do ácido pteroico e pelo menos um resíduo de ácido L-glutâmico (VANNUCCHI e MONTEIRO, 2010).

Folato é a forma natural encontrada nos alimentos, podemos citar como exemplo os vegetais de folhas verde escura, brócolis, aspargos, feijão, amendoim, morango, espinafre, kiwi, suco de laranja e o fígado, vale destacar ainda que o cozimento reduz a quantidade de folato nos alimentos (FONSECA, 2019).

Quando estamos falando de ácido fólico, estamos falando da forma sintética do folato, que é utilizado como suplemento nutricional e fortificação de alimentos, sendo transportado através de membranas e é uma forma mais oxidada e estável de folato (FONSECA, 2019).

2.1.2 A fortificação de produtos farináceos com ácido fólico

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) estabeleceu a RDC nº 344 de 13 de dezembro de 2002, tornando obrigatório, a partir de junho de 2004, que todas as farinhas de trigo e milho e também os produtos que utilizem essa matéria-prima em sua fabricação, devem estar fortificados com ferro e ácido fólico, a cada 100 g de farinha deve conter no mínimo 4,2 mg de ferro e 150 mcg de ácido fólico (MATSUBARA, 2011). Esta legislação teve por objetivo diminuir a prevalência de anemia materna e principalmente defeitos do tubo neural (ESPOLADOR *et al.*, 2015).

Em 40 países já ocorre a prática de fortificação obrigatória de ácido fólico na farinha de trigo, sendo a maioria na América do Sul. No Chile e Canada, por exemplo, após a inclusão do programa de fortificação de ácido fólico em farinhas realizadas em seus respectivos países, houve uma diminuição considerável de defeitos do tubo neural (MATSUBARA, 2011).

No Brasil depois de nove anos do início da fortificação, pouco ainda se sabia sobre o impacto dessa política pública na ingestão dietética de folato, entretanto uma pesquisa realizada em um grupo de adolescentes antes da fortificação acabou revelando uma alta prevalência de inadequação da ingestão de folato, aproximadamente em 89% da população estudada (MARCHIONI, 2013).

2.2 ÁCIDO FÓLICO E A GESTAÇÃO

A gestação envolve diversas modificações orgânicas que são inevitáveis para garantir o crescimento e o desenvolvimento do feto. Estas modificações acabam levando a um ajuste metabólico que afeta e altera o organismo materno, podendo desencadear as deficiências nutricionais, como as de ferro e principalmente de ácido fólico, expressas ou não como anemias (TELES e FORTES, 2018).

Durante o período gestacional a concentração de ácido fólico diminui devido à expansão do volume plasmático e também fatores associados como baixo consumo na dieta, distúrbios gênicos, tabagismo, uso crônico de contraceptivos hormonais orais, diabetes, uso de medicações anticonvulsivantes e gemelidade. O ácido fólico tem como principal função prevenir a malformação do tubo neural no feto, essas malformações do tubo neural são caracterizadas por deformações como anencefalia, espinha bífida e encefalocele (TELES e FORTES, 2018).

A deficiência dessa vitamina está relacionada com problemas graves de saúde como por exemplo, síndrome hipertensiva da gestação, descolamento da placenta, aborto espontâneo de repetição, parto prematuro, baixo peso ao nascer, doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, demência e depressão (ZANIN, 2019).

Uma condição bem estabelecida na literatura é sem dúvidas a importância do ácido fólico para o adequado fechamento do tubo neural do feto, principalmente nos últimos meses que antecedem a gravidez, porém estudos apontam também para a redução no risco de ruptura da placenta, de restrição do crescimento intrauterino e parto prematuro, assim como a prevenção de doenças respiratórias na infância e síndrome de Down (BARBOSA *et. al.*, 2011).

Sendo assim, o ácido fólico é um componente essencial na dieta, sendo fundamental para a prevenção de carência nutricional. Em contrapartida, a falta de informação sobre a importância desta vitamina pode acarretar consequências para a população. De modo especial, para as mulheres que planejam engravidar, durante as primeiras semanas de gestação existe uma necessidade maior na demanda do ácido fólico na formação do feto e também por acontecer modificações fisiológicas na mulher, devendo ter um cuidado especial na alimentação e ter uma dieta rica deste nutriente (MATSUBARA, 2011).

2.2.1 Período ideal para começar a suplementação com ácido fólico na gestação

No período gestacional as necessidades diárias de folato são aumentadas, com o principal objetivo de prevenir as patologias do tubo neural no feto. É necessário consumir folato desde o período anterior a concepção e também durante o crescimento e desenvolvimento fetal, a recomendação norte-americana é de 600 mcg/dia (VANNUCCHI e MONTEIRO, 2010).

Tal fato aponta a necessidade de amplo programa de orientação da classe médica e da população por meio de uma divulgação irrestrita, tanto na imprensa científica, quanto na leiga. Deve ser priorizado o início da administração do ácido fólico três meses antes da concepção. Durante a gestação deve ser mantida até o terceiro mês, suspendendo-o ao completar 12 semanas (LOPES, BUNDUKI e ZUGAIB, 2014).

A maioria das mulheres não consome a quantidade suficiente de ácido fólico para que aconteça a proteção do feto dos graves defeitos do tubo neural que possam surgir, nem todas conseguem manter uma alimentação balanceada no período gestacional, devido a própria correria do dia a dia, então a única forma de assegurar a prevenção de riscos na gravidez é

através da ingestão do ácido fólico em alimentos ou por meio de suplementos sintéticos do folato (TELES e FORTES, 2018).

Para a prevenção dos defeitos de fechamento de tubo neural, é recomendado o uso de ácido fólico, porém só tem valor quando for introduzido antes do início da gravidez, sendo geralmente indicado 400 mcg por dia e ser indicado pelo menos 30 dias antes da concepção. Uma dose mais alta pode ser prescrita para mulheres que possuem história de defeito de fechamento de tubo neural em gestações anteriores, vale destacar que uma quantidade de ácido fólico acima de 1g tem sido considerado excessivo, por haver risco de mascaramento de deficiência de B12 e recentemente alguns autores ressaltam pelo risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer (PARIZZI e FONSECA, 2016).

2.3 MALFORMAÇÕES NO FETO OCASIONADAS PELA FALTA DO ÁCIDO FÓLICO

O processo de formação e fechamento do tubo neural é suscetível a diversos erros e isso pode ocasionar malformações ao sistema nervoso consideradas letais, severas ou menores. As malformações são consideradas letais quando incompatíveis com a vida, severas quando podem causar morte precoce, anormalidades ou paradas sérias no desenvolvimento físico ou mental, serão menores quando geralmente associadas a uma variável quantidade de deformidades ou doenças mas permite algum tempo de vida (TERRUEL, 2010).

2.3.1 Defeitos do tubo neural

Pode acontecer malformações na fase inicial do desenvolvimento fetal, chamados de defeitos do tubo neural, como a anencefalia e espinha bífida, desse modo, visando prevenir esses defeitos fetais é indicado a ingestão materna de ácido fólico, podendo esse ser encontrado em vários alimentos naturais, farinhas fortificadas ou até mesmo ser adquirido em forma de cápsulas para suplementação (POLTRONIERI, 2013).

Os defeitos do fechamento do tubo neural são malformações congênitas frequentes que acontecem devido a uma falha no fechamento adequado do tubo neural embrionário, geralmente durante a quarta semana de embriogênese, podendo apresentar um espectro clínico variável, sendo os mais comuns a anencefalia e a espinha bífida (AGUIAR, 2013).

A deficiência de folato pode bloquear a renovação celular adequada durante um momento crítico no fechamento do tubo neural e desta forma resultar na sua formação incompleta ou inadequada (FONSECA, 2019).

Os defeitos do fechamento do tubo neural são determinantes importantes de morbimortalidade perinatal, todas as crianças anencéfalas são natimortas ou morrem pouco após o nascimento, bebês com meningocele e mielomeningocele possuem uma taxa de sobrevivência maior isto por causa dos extensivos tratamentos médicos e cuidados cirúrgicos. O risco de morte nesse caso depende da gravidade da lesão e de outros fatores, como disponibilidade de recursos médicos e cirúrgicos, já a espinha bífida oculta pode evoluir de forma assintomática durante toda a vida (AGUIAR, 2013).

O grau máximo de severidade da formação de tubo neural é aquele em que acontece uma falha da neurulação primária e que origina a craniorraquisquise total, quando o feto é acometido por essa malformação não sobrevive, se sobreviver são apenas poucas horas já que nesses casos todo o sistema nervoso central fica exposto e malformado (TERRUEL, 2010).

2.3.1.1 Espinha Bífida

A espinha bífida é uma malformação congênita decorrente de defeito de fechamento do tubo neural, essa malformação envolve tecidos sobrejacentes à medula espinhal, arco vertebral, músculos dorsais e pele e representa cerca de 75% das malformações do tubo neural, esse defeito acontece no primeiro mês de gravidez (GAIVA, NEVES e SIQUEIRA, 2009).

A espinha bífida é um defeito de fechamento ósseo posterior da coluna vertebral, esse defeito pode ser recoberto por pele essencialmente normal ou associar-se com uma protrusão cística, podendo conter meninges anormais e líquido cefalorraquidiano, sendo a meningocele, ou ainda elementos da medula espinhal e ou nervos sendo mielomeningocele, outra forma clínica encontrada é a encefalocele, onde o cérebro e as meninges herniam-se através de um defeito na calota craniana (AGUIAR, 2013).

As crianças portadoras dessa malformação, possuem complicações que transformam esta patologia em um sério problema de saúde pública, esse problema repercute na vida do indivíduo, na família e na sociedade. Os recém-nascidos portadores dessa malformação podem apresentar distúrbios neuromotores, como hidrocefalia, malformação de Arnold Chiari, bexiga neurogênica, intestino neurogênico e paralisia de membros inferiores, distúrbios ortopédicos, podendo ter pés tortos congênitos, luxação coxofemoral, fraturas, escoliose e distúrbios renais, mormente hidronefrose e refluxo vesicouretral (GAIVA, NEVES e SIQUEIRA, 2009).

O diagnóstico dessa malformação pode ser feito no período pré-natal através de ultrassonografia morfológica, a mielomeningocele é caracterizada por uma protusão cística, que contém a medula espinhal e meninges, causadas pelas falhas no fechamento do tubo neural durante a quarta semana de gestação (LOUREIRO, COSTA e SOARES, 2014).

Na Figura 2, está representado a ultrassonografia morfológica com mielomeningocele, fazendo referência para observarmos em especial a coluna em formação.

FIGURA 2. Ultrassonografia morfológica com mielomeningocele.



Fonte: Loureiro, Costa e Soares, 2014.

As crianças com meningocele ou mielomeningocele podem apresentar incapacidades crônicas graves, como paralisia de membros, hidrocefalia, deformação de membros e da coluna vertebral, disfunção vesical, intestinal, sexual e dificuldade de aprendizagem, com risco de desajuste psicossocial, os gastos por toda a vida com uma criança nascida com espinha bífida nos Estados Unidos é estimado em US\$ 294.000,00 (AGUIAR, 2013).

Os pais e profissionais que trabalham com crianças portadoras de mielomeningocele podem observar os desafios físicos, emocionais e sociais que acompanham estes jovens, todos os problemas de saúde junto com as dificuldades físicas e disfunções neurológicas acabam criando um obstáculo para o desenvolvimento psicossocial, pois, acabam apresentando dificuldades para cuidar de si e baixa autoestima, essas crianças precisam de uma ajuda especial e principalmente de familiares para poder desenvolver habilidades que aumentem sua qualidade de vida e autonomia (LOUREIRO, COSTA e SOARES, 2014).

2.3.1.2 Anencefalia

O encéfalo é parte do sistema nervoso central, contida na cavidade do crânio e que abrange o cérebro, o cerebelo, a protuberância e o bulbo raquiano. Por causa da complexidade do seu desenvolvimento embriológico, não é incomum seu desenvolvimento anormal na espécie humana, as malformações do sistema nervoso pode gerar diversas doenças, sendo a anencefalia uma das malformações do encéfalo (ALBERTO *et al.*, 2010).

O anencéfalo não possui cérebro bem constituído, acontece um desabamento ou ausência da calota craniana e dos tecidos cranianos que os encerram com presença do tronco encefálico e de porções variáveis do diencefalo. Os bebês geralmente nascem com o que se costuma chamar área cerebrovascular, sendo uma massa de tecido conectivo vascular e esponjosa, colágeno, canais de sangue, cistos, glias, plexos coroides irregulares e hemorragias, a área cerebrovascular é coberta por um saco epitelial e em 46% dos casos não existem hemisférios cerebrais, existindo apenas rudimentos nos outros 54%, o cerebelo é ausente em 85% e o tronco cerebral ausente em 75% (TERRUEL, 2010).

Em relação ao parto dos anencéfalos, já se notou que de um modo geral, a fase de dilatação e de expulsão fetal são mais demoradas, também deve ser observado que, nos casos onde já existem cicatrizes uterinas anteriores, a estimulação do parto deve ser criteriosa, escolher a via do parto é sempre difícil, com preferencia ao parto por via vaginal, mesmo se essa via é mais penosa, essa via cria um risco elevado no momento do parto devido ao trauma que o tecido nervoso residual sofre por não estar protegido pelas estruturas ósseas (TERRUEL, 2010).

A anencefalia é melhor definida como uma falha no fechamento do tubo neural que pode acontecer entre a terceira e a quarta semana de gestação, resultando na ausência total ou parcial da calota craniana e do cérebro (SANTANA, CANÊDO e VECCHI, 2016).

Quando os pais são favoráveis para que aconteça a interrupção da gestação, deve ser elaborados documentos para a obtenção de autorização judicial para que o procedimento seja legalmente realizado, os documentos necessários para isso são: relatório médico solicitando a autorização judicial, explicando no relatório que a doença é letal em 100% dos casos, exames de ultrassom morfológico com avaliação de idade gestacional e descrição da patologia, avaliação psicológica e assinatura do casal, se a autorização judicial for concedida a gestante deverá retornar ao hospital a fim de ser internada e o parto induzido com medicamentos (TERRUEL, 2010).

Com o fim do procedimento cirúrgico, o médico obstetra irá emitir o atestado de óbito e é necessário que aconteça uma conduta especial em relação a puerpéria, incluindo tratamento psicológico que vise evitar o quadro depressivo que, na maioria das vezes pode acometer o estado puerperal do parto de anencéfalo (TERRUEL, 2010).

3. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Para desenvolver este trabalho foi utilizado o método bibliográfico, onde a pesquisa começa com os aspectos gerais sobre o estudo de como a suplementação de ácido fólico auxilia na gestação como forma de prevenção de malformações fetais, para em seguida traçar sobre as consequências da falta do ácido fólico nas gestantes, os problemas que podem surgir nos bebês,

identificar uma alimentação saudável para as gestantes e apresentar a incidência no Brasil de doenças relacionadas com a falta de ácido fólico.

Dentre as diversas plataformas digitais disponíveis para se buscar artigos científicos, foi usado com maior frequência para este trabalho a SciELO, Lilacs, ERIC, Google acadêmico, Portal da CAPES, entre outras.

A pesquisa foi fundamentada na técnica de pesquisa de fontes bibliográficas (artigos científicos, periódicos, livros, teses, dissertações) e ou documentais podendo ser nesse caso documentos ou cartilhas de órgãos públicos e via administrativa. Esse trabalho teve como fundamento principalmente pesquisas em artigos científicos, sendo uma pesquisa qualitativa dos últimos 10 anos.

As palavras chaves deste trabalho foram: Ácido fólico; gestação e malformações fetais. Os conceitos operacionais destas categorias serão compostos ao longo da pesquisa.

4. APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

O consumo dietético do ácido fólico é na maioria dos casos insatisfatória, principalmente na gestação, quando as necessidades nutricionais se elevam, por esse motivo instituiu-se no Brasil, no ano de 2002, a fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido

fólico, visando aumentar a oferta deste nutriente na dieta dos brasileiros, essa medida também foi adotada em outros 40 países do mundo (BARBOSA *et al.*, 2011).

Santos *et al.* (2013) realizou um trabalho de revisão de 13 estudos onde ficou demonstrado que a ingestão de suplemento de ácido fólico na concentração de 400 mcg/dia reduziria o risco de defeitos do fechamento do tubo neural em cerca de 36%, ao passo que a ingestão de 1 mg/dia diminuiria o risco em 57% e um comprimido de 5mg, diariamente, reduziria o risco em 85%, apesar de essa última concentração estar além do nível máximo de ingestão tolerável para o ácido fólico (UL) 1.000 mcg/dia. A UL é o mais alto nível de ingestão diária de um nutriente a partir do qual há riscos de efeitos adversos para a saúde, esse nível é definido como o valor absoluto do consumo usual de ácido fólico provenientes de alimentos enriquecidos e de suplementos e é expresso em mcg de ácido fólico por dia, a ingestão de alimentos, fonte de folato natural não é contabilizado no cálculo da UL.

Espolador *et al.* (2015) realizou uma pesquisa no estado de São Paulo, onde comparou o defeito do tubo neural em recém-nascidos antes e após a fortificação de farinha de trigo e milho com ácido fólico e constatou uma redução de 0,57 para 0,37 por 1.000 nascidos vivos. Os resultados também expressaram que esta redução significativa se deu mais entre as mulheres que iniciaram o pré-natal precoce e fizeram mais de sete consultas. Assim, a pesquisa pode inferir, que provavelmente esse resultado se deve ao efeito da suplementação com ácido fólico na gestação.

Já é sabido, conforme aborda Zanin (2019) que existem alguns alimentos que foram enriquecidos com ácido fólico, como por exemplo aveia, arroz e farinha de trigo, e que esses alimentos podem ser usados nas mais diversas receitas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cada 100g do produto enriquecido deve fornecer uma quantidade mínima de 150 mcg de ácido fólico, sendo que considera-se uma ingestão recomendada de ácido fólico para adultos saudáveis um valor de 400 mcg por dia e para as gestantes é de 600 mcg por dia (ZANIN, 2019). Entretanto, nem só a fortificação dos alimentos é o que supre a necessidade de ácido fólico da gestante.

Diante disto, as pesquisas abordam os resultados positivos com os estudos sobre a suplementação de ácido fólico que determinam o estímulo ao processo de fortificação dos alimentos, principalmente os farináceos, com ácido fólico em sua formulação. Neste sentido, os Estados Unidos foi o primeiro país a tornar obrigatória a fortificação e hoje 40 países tem legislação específica sobre esse tema. Nesses 40 países tem sido observada uma importante redução da incidência de defeitos do tubo neural com início das medidas de fortificação,

também tem sido observada queda na concentração de homocisteína e de anemia por deficiência de folato (CABRAL, CABRAL e BRANDÃO, 2011).

Oliveira (2015) realizou uma pesquisa composta pelo levantamento de dados sobre a composição de ácido fólico e ferro em 833 alimentos contendo farinha de milho e farinha de trigo em dois supermercados no município de João Pessoa, foram analisados os rótulos de todos os alimentos independente da marca e que segundo a resolução da ANVISA (BRASIL, 2002) cada 100g de farinhas e produtos deverá conter 4,2 mg de ferro e 150 mcg de ácido fólico.

No Gráfico 1, dos 833 alimentos analisados, 111 (13%) apresentavam valores nos rótulos, 535 tinham a informação de enriquecimento nos ingredientes e 187 não apresentavam informação, conforme demonstrado através das porcentagens a seguir.

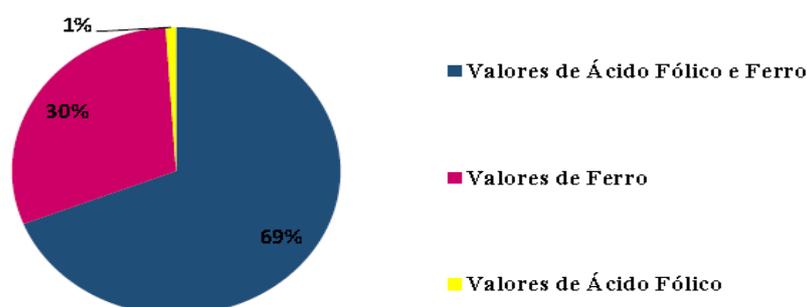
Gráfico 1: Distribuição em percentual dos alimentos que apresentavam valores nos rótulos.



Fonte: Oliveira, 2015.

No Gráfico 2, dos 111 alimentos que apresentavam valores nos rótulos, 77 (69%) apresentavam valores de ácido fólico e ferro, 33 (30%) apresentavam só valores de ferro e 1 (1%) apresentava somente o valor de ácido fólico.

Gráfico 2- Distribuição em percentual dos dados encontrados nos rótulos dos 833 alimentos analisados.



Fonte: Oliveira, 2015.

Estes achados corroboram para a afirmativa de que mulheres que só fazem a ingestão exclusiva de alimentos fortificados apresentam queda nos valores de homocisteína e elevação do folato eritrocitário, porém a redução de defeitos do tubo neural foi só de 19%, demonstrando a importância da suplementação com ácido fólico. Nesta mesma pesquisa do grupo de mulheres suplementado que alcançou 50%, conclui-se que mesmo com a população exposta à fortificação, mantém-se a recomendação de suplementação com 0,4 mg/dia de ácido fólico (CABRAL, CABRAL e BRANDÃO, 2011).

É importante lembrar que durante a gestação o organismo da mulher está em constante mudança, e que o organismo de uma gestante normal e bem-nutrida irá passar por uma série de adaptações fisiológicas que acabam por garantir o crescimento e o desenvolvimento do feto e asseguram as reservas biológicas necessárias ao parto, para a recuperação, pós-parto e lactação, existem grandes evidências experimentais que mostram que quando a gestação se desenvolve sob condições de privação alimentar o corpo da mãe é mais poupado que o fetal, mesmo que isso pareça de início estranho, garante a possibilidade da lactação que acaba sendo mais importante no longo prazo para a criança que o desenvolvimento intrauterino, se o feto exaurisse as reservas da mãe subnutrida, a lactação provavelmente seria inviável (PARIZZI e FONSECA, 2016).

Algumas grávidas com anemia macrocítica necessitam da suplementação de ácido fólico na dosagem de 4mg/dia, a suplementação pode também ser realizada empiricamente, sugerindo-se para que a gestante aumente sua ingestão de verduras, principalmente de couve e de alface, verduras que são ricas em ácido fólico. Essa recomendação dietética ou a suplementação medicamentosa deve ser mantida até a completa normalização dos níveis de hemoglobina no sangue (PARIZZI e FONSECA, 2016).

Alimentos que são ricos em ácido fólico, como o fígado, feijão e lentilhas são muitos indicados para as gestantes e para quem está tentando engravidar já que esta vitamina serve para ajudar na formação do sistema nervoso do bebê e acaba prevenindo doenças graves como a anencefalia, espinha bífida e meningocele (ZANIN, 2019).

O Quadro 1, estão dispostos, uma lista de alimentos que contem ácido fólico, instrumento que auxilia na orientação nutricional de gestantes.

Quadro 1- Lista de alimentos ricos em ácido fólico.

| Alimentos | Peso | Quantidade de ácido fólico |
|-------------------------|-------------|-----------------------------------|
| Fígado de frango cozido | 100 g | 770 mcg |
| Fígado de peru cozido | 100 g | 666 mcg |
| Levedo de cerveja | 16 g | 626 mcg |
| Fígado de boi cozido | 100 g | 220 mcg |
| Lentilhas | 99 g | 179 mcg |
| Quiabo cozido | 92 g | 134 mcg |
| Feijão-preto cozido | 86 g | 128 mcg |
| Espinafre cozido | 95 g | 103 mcg |
| Soja verde cozida | 90 g | 100 mcg |
| Macarrão cozido | 140 g | 98 mcg |
| Amendoim | 72 g | 90 mcg |
| Brócolis cozido | 1 xíc | 78 mcg |
| Suco de laranja natural | 1 xíc | 75 mcg |
| Beterraba | 85 g | 68 mcg |
| Arroz branco | 79 g | 48 mcg |
| Ovo cozido | 1 unidade | 20 mcg |

Fonte: Zanin, 2019.

A quadro demonstrada acima colabora com o entendimento de que na gestação o organismo das mulheres passam por muitas mudanças e por isso as gestantes devem sempre estar bem-nutridas e para que isso aconteça é recomendado o aumento na ingestão de verduras pela gestante principalmente couve e alface (PARIZZI e FONSECA, 2016) e de alimentos como o fígado, lentilhas pelo seu alto teor de ácido fólico como demonstrado acima.

Na fase fetal, sendo a segunda metade da gestação, uma grande parte das reservas nutricionais da mãe é utilizada, nesse momento o feto passa por um extraordinário crescimento já que na 14ª semana pesa cerca de 20g e na 34ª semana pesa aproximadamente 2.500 kg, sendo assim nesse momento esta 124 vezes maior, é interessante salientar que mesmo com a intensidade do crescimento fetal, as reservas nutricionais da mãe permanecem praticamente estáveis nos últimos meses da gravidez (PARIZZI e FONSECA, 2016).

O ácido fólico tem um importante papel na produção e manutenção de novas células, maturação e formação de glóbulos vermelhos e brancos na medula óssea. A deficiência do ácido fólico está diretamente associada ao aumento de defeitos do tubo neural no feto e à anemia megaloblástica na mãe, existem evidências de que a suplementação com o ácido fólico no início da gestação pode reduzir em até 75% o risco de o bebê nascer com defeitos no tubo neural (LINHARES e CESAR, 2016).

A relação entre a qualidade de nutrição e o desenvolvimento da gravidez é algo muito complicado e ainda não é completamente definida, porém o modelo que concebe o feto como um parasita nutricional da mãe é algo que já está superado e além disso grande parte da população leiga e o que ainda é mais graves alguns profissionais de saúde acabam considerando a gravidez um estado de carência e algumas vezes acabam fazendo para as gestantes as mais estranhas recomendações dietéticas (PARIZZI e FONSECA, 2016).

É bem difícil de ser solicitado exame de ácido fólico durante a gravidez, mas os valores de referência do ácido fólico no sangue variam entre 55 e 1.100 ng/mL, de acordo com o laboratório, quando esses valores estão abaixo de 55 ng/mL o indivíduo pode ter anemia megaloblástica ou hemolítica, desnutrição, hepatite alcoólica, hipertireoidismo, deficiência de vitamina C, câncer, febre, ou no caso das mulheres esta pode estar grávida (ZANIN, 2019).

O consumo excessivo de folato podem causar alguns problemas que causam apreensão, isso com relação ao seu potencial efeito de estimulação á proliferação de células cancerígenas, a evidência epidemiológica sugere que o folato confere uma proteção contra o risco de câncer colorretal, porém essa hipótese é complexa, e os resultados de ensaios clínicos e estudo em animais acabam por sugerir que uma dose elevada de ácido fólico podem aumentar o risco desse tipo de câncer em determinados casos (MARCHIONI, 2013).

Poltronieri (2013) trás informações sobre um estudo que foi realizado para avaliar o nível de conhecimento de mulheres em idade reprodutiva quanto a importância de ácido fólico. Neste estudo, foram entrevistadas 80 mulheres, deste total apenas 47,5% possuíam conhecimento referente ao ácido fólico, porém a utilização da vitamina havia sido feita somente por aquelas que já haviam engravidado, ou seja, 3,8% das mulheres, essa informação revela a necessidade de campanhas educativas, visando assim a prevenção e incentivo ás pacientes para que busquem acompanhamento médico periódico.

Mesmo em países chamados de 1º mundo a estratégia em se administrar ácido fólico no período antes de engravidar visando a prevenção dessa malformação fetal, acaba por esbarrar na constatação de que 50% das gestações não são planejadas e também pela baixa aderência das pacientes no uso da medicação (LOPES, BUNDUKI e ZUGAIB, 2014).

O corpo humano não consegue sintetizar ácido fólico, sendo assim é necessário suprir a falta de folato com fontes alimentares naturais ou por meio de comprimidos, para sanar a deficiência que acontece no período gestacional, o Ministério da Saúde recomenda uma suplementação do ácido fólico de 5mg/dia para a mulheres desde os 3 meses antes da concepção até a 14º semana gestacional (ESPOLADOR *et al.*, 2015).

Uma alternativa para minimizar os efeitos do baixo consumo dietético do ácido fólico durante a gestação, que as organizações nacionais e internacionais de saúde recomendam consiste na suplementação com ácido fólico, que deve ser iniciada preferencialmente antes da concepção (BARBOSA *et al.*, 2011).

Mesmo se tratando de uma recomendação mundial, o consumo do ácido fólico é ainda muito pequeno, isto no Brasil como em outros países do mundo, existem estudos que apontam que o uso é dependente de fatores demográficos e socioeconômicos, bem como dos cuidados pré-natais, sendo que mulheres com pouca escolaridade, sem companheiro e com um pré-natal deficiente são mais propensas a não consumir o suplemento de ácido fólico durante a gestação (BARBOSA *et al.*, 2011).

Em alguns momentos da nossa vida e em algumas condições de saúde a suplementação com ácido fólico é orientada, são eles: gravidez, lactação, anemia por deficiência de folato, excesso de homocisteína e sempre que houver deficiência medida no sangue, são esses os principais casos de indicação (CURTO, 2019).

Na Tabela 1, está sendo disposta em uma lista a quantidade recomendada de ácido fólico relacionado com a idade e a quantidade necessária para cada fase da vida das pessoas.

TABELA 1- Quantidade recomendada de ácido fólico por fases da vida.

| Idade/Momento de vida | Quantidades |
|------------------------------|----------------------|
| 0 - 6 meses | 65 microgramas/ dia |
| 7- 12 meses | 80 microgramas/ dia |
| 1 a 3 anos | 150 microgramas/ dia |
| 4 a 8 anos | 200 microgramas/ dia |
| 9 a 13 anos | 300 microgramas/ dia |
| 14 anos em diante | 400 microgramas/ dia |
| Gestantes | 600 microgramas/ dia |
| Lactantes | 500 microgramas/ dia |

Fonte: Curto, 2019.

O estudo acima colabora com o entendimento de que o momento que mais se precisa de ácido fólico é durante a gestação com uma quantidade recomendada de 600 mcg/dia.

A suplementação com essa vitamina não apresenta nenhum efeito colateral muito intenso como os medicamentos alopáticos. É muito mais perigoso tomar um analgésico ou um anti-inflamatório. Se acontecer uma ingestão exagerada de ácido fólico por um longo período isto pode resultar em uma deficiência de vitamina B12, que pode ocasionar a danos no sistema nervoso e anemia por deficiência de B12 (CURTO, 2019).

A dose usada nos principais estudos prospectivos e randomizados foi de 0,4 g/dia, o início do uso ficou estabelecido em 30 dias antes da provável concepção, prazo suficiente para absorção do ácido fólico e sua incorporação nos eritrócitos maternos, a recomendação é ingerir no período pré-concepcional e manter por toda a embriogênese (CABRAL, CABRAL e BRANDÃO, 2011).

A suplementação vitamínica com o ácido fólico pode prevenir malformações fetais graves, principalmente dos defeitos de fechamento do tubo neural, a incidência relatada em estudos internacionais gira em torno de 1/1000 a 8/1000 nascidos vivos (LOPES, BUNDUKI e ZUGAIB, 2014).

O ácido fólico é o fator de risco para os defeitos do fechamento do tubo neural mais importante identificado até hoje, porém o exato mecanismo de como o ácido fólico está envolvido na embriogênese do tubo neural é ainda desconhecido, é evidente que a suplementação periconcepcional e durante o primeiro trimestre de gravidez tem reduzido o risco de recorrência para os defeitos do fechamento do tubo neural em cerca de 50 a 70% (AGUIAR, 2013).

Podemos destacar como pacientes de risco as usuárias de drogas depletoras de folatos anticonvulsivantes, as diabéticas tipo I e a gemelaridade. Nas décadas de 50 e 60 foram realizados estudos observacionais pioneiros e constataram a diminuição da prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural com a administração do ácido fólico, bem como a relação de baixo nível de ácido fólico com esse defeito (LOPES, BUNDUKI e ZUGAIB, 2014).

Ainda não está esclarecido a forma como o mecanismo genético atua, porém existe forte evidências sobre o seu envolvimento, alguns estudos demonstraram que parentes de primeiro grau possuem maior risco de defeitos do fechamento do tubo neural que os parentes mais distantes, existe também a linha de evidência da presença de defeitos do tubo neural em diversas síndromes genéticas, como na síndrome de Meckel-Gruber, na síndrome de Waardenburg e nas Trissomias dos cromossomos 13 e 18 (AGUIAR, 2013).

Para o feto, as taxas de malformações fetais e de defeitos do tubo neural, mesmo naquelas que recebem corretamente a suplementação de ácido fólico são mais altas em mulheres obesas do que aquelas com peso normal, os riscos de óbito e macrosomia fetais são significativamente mais elevados entre as mulheres com peso acima da média, por motivos que ainda são desconhecidos, o excesso de tecido adiposo materno parece ainda ser capaz de comprometer a programação metabólica fetal, predispondo os filhos de mulheres obesas a serem futuros obesos e diabéticos (PARIZZI e FONSECA, 2016).

Entende-se que vários genes estejam envolvidos no fechamento do tubo neural, alguns desses genes podem conferir um forte componente genético, enquanto outros podem apenas produzir um pequeno efeito ou interagir com outros genes, geralmente os genes mais estudados são aqueles associados com o metabolismo do ácido fólico como o 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase (AGUIAR, 2013).

No período gestacional, o fechamento do tubo neural acontece nas primeiras quatro semanas após a concepção, quando esse tubo não consegue completar a neurulação ou envoltórios, ocorre o defeito, dependendo do tipo de falha e do local que foi afetado, podem causar doenças que causam morte ou sequelas graves nos recém-nascidos (ESPOLADOR *et al.*, 2015).

Existe uma variação considerável nas diversas regiões geográficas, mas a incidência dos defeitos do fechamento do tubo neural de uma forma geral, se situa em torno de 1:1000 nascidos vivos, o risco de recorrência em uma futura gravidez de alguém que já teve um filho com defeitos do fechamento do tubo neural é cerca de 25 a 50 vezes maior o risco de ter novamente do que a população em geral, se enquadrando entre 4 e 5% (AGUIAR, 2013).

O ácido fólico tem uma grande importância na produção e manutenção de novas células, maturação e formação de glóbulos vermelhos e brancos na medula óssea, a deficiência do ácido fólico esta ligada ao aumento de defeitos no tubo neural, existe evidências suficientes de que a suplementação de ácido fólico no início da gestação reduz em até 75% o risco de o bebê nascer com defeito do tubo neural (LINHARES e CESAR, 2016).

Barbosa *et al.* (2011) desenvolveu um estudo na cidade de Diamantina em Minas Gerais, esse estudo envolveu todas as mulheres que tiveram partos no período de um ano e que residiam na sede do município, sendo que o número de nascidos vivos nesse período foi estimado em 550 crianças, o recrutamento das mães se deu por meio da Declaração de Nascidos Vivos, totalizando 280 mulheres.

O autor teve como objetivo desse estudo além de determinar a prevalência do consumo de folato, pretendeu conhecer também os fatores associados ao seu consumo e para isso forem analisadas variáveis independentes escolaridade e idade materna para o calculo amostral (BARBOSA *et al.*, 2011).

Existem outros estudos que foram realizados no Brasil, chegaram a proporções semelhantes com as observadas nesse estudo, em um estudo realizado em 1.450 gestantes em Pelotas no estado do Rio Grande do Sul a prevalência de suplementação de ácido fólico foi de 31,8%, no Rio de Janeiro 36,3% entre 201 gestantes de baixo risco (BARBOSA *et al.*, 2011).

A prevalência de consumo de suplemento de ácido fólico durante a gestação foi superior entre gestantes de maior escolaridade, adultas e que frequentaram, no mínimo, sete consultas ao médico ao longo do período gestacional como podemos analisar a seguir (BARBOSA *et al.*, 2011).

Na Tabela 2, estão sendo disposta a distribuição do uso de suplemento de folato durante o período gestacional, levando em conta algumas variáveis, como a quantidade de consultas pré-natal, a idade da mãe entre outras.

TABELA 2- Distribuição do uso de suplemento de folato durante a gestação segundo variáveis maternas.

| Variáveis | Consumo de folato (n) | | | | Valor p* |
|---------------------------------------|-----------------------|----------|---------|----------|----------|
| | Sim | | Não | | |
| | n (88) | % (31,4) | n (192) | % (68,6) | |
| Consulta pré-natal (meses) | | | | | |
| <7 | 23 | 26,1 | 93 | 48,4 | <0,001 |
| ≥7 | 65 | 73,9 | 99 | 51,6 | |
| Idade materna (anos completos) | | | | | |
| <19 | 11 | 12,5 | 61 | 31,8 | 0,001 |
| ≥19 | 77 | 87,5 | 131 | 68,2 | |
| Paridade | | | | | |
| Primípara | 49 | 55,7 | 83 | 43,2 | 0,05 |
| Multipara | 39 | 44,3 | 109 | 56,8 | |
| Situação marital | | | | | |
| Solteira | 25 | 28,4 | 79 | 41,15 | 0,04 |
| Casada | 63 | 71,6 | 113 | 58,85 | |
| Escolaridade (anos completos) | | | | | |
| <8 | 20 | 22,7 | 124 | 64,6 | <0,001 |
| ≥8 | 68 | 77,3 | 68 | 35,4 | |
| Anemia referida | | | | | |
| Sim | 25 | 28,4 | 65 | 33,9 | 0,3 |
| Não | 63 | 71,6 | 127 | 66,1 | |

*Teste do χ^2 de Pearson.

Fonte: Barbosa *et al.*, 2011.

Na Tabela 3, está sendo demonstrada a razão de prevalência bruta e ajustada segundo algumas variáveis como a quantidade de consultas pré-natal, a escolaridade, a idade materna para realizar a associação ao uso de suplemento de ácido fólico durante o período gestacional.

TABELA 3- Razão de prevalência bruta e ajustada segundo variáveis associadas ao uso de suplemento de ácido fólico durante a gestação.

| Variáveis | Consumo de suplemento de ácido fólico | | | |
|---------------------------|---------------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| | RP bruta | IC95% | RP ajustada | IC95% |
| Consulta pré-natal | | | | |
| <7 consultas | 1,30 | 1,14—1,50 | 1,10 | 1,02—1,30 |
| ≥7 consultas | 1,00 | | 1,00 | |
| Escolaridade | | | | |
| ≤8 anos | 1,70 | 1,44—2,06 | 1,60 | 1,30—1,90 |
| >8 anos | 1,00 | | 1,00 | |
| Idade materna | | | | |
| <19 anos | 1,30 | 1,17—1,50 | 1,10 | 1,03—1,30 |
| ≥19 anos | 1,00 | | 1,00 | |
| Paridade | | | | |
| Primípara | 0,85 | 0,73—1,01 | — | — |
| Múltipara | 1,00 | | | |
| Situação marital | | | | |
| Solteira | 1,18 | 1,01—1,30 | — | NS |
| Casada | 1,00 | | | |
| Anemia | | | | |
| Sim | 1,08 | 0,92—1,20 | — | — |
| Não | 1,00 | | | |

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%;
NS: não significativo.

Fonte: Barbosa *et al.*, 2011.

Após análise das tabelas 2 e 3, conclui-se que o estudo realizado além de possuir o objetivo de colaborar com a determinação do consumo de folato o pesquisador também se preocupou em demonstrar os fatores que estão associados a esse consumo, o maior consumo de ácido fólico aconteceu nas mães que possuíam maior escolaridade e que foram a mais consultas de pré-natal. O ácido fólico é o fator de risco para os defeitos do fechamento do tubo neural mais importante identificado até hoje (AGUIAR, 2013), por isso é tão importante que as gestantes possuam informações sobre esse tema.

Devido a gravidade dos defeitos do tubo neural e sua alta taxa de mortalidade, torna-se muito importantes os aconselhamentos genéticos, a suplementação dietética com ácido fólico e o diagnóstico pré-natal das malformações do tubo neural, isso pode acontecer através do ultrassom durante a gestação e dosagem de alfa-feto proteína, no líquido amniótico, esses valores estarão aumentados, devido a amniocentese, entre a 14^a e 16^a semanas de gestação (AGUIAR, 2013).

As malformações congênitas causam morbidade e mortalidade, porem os defeitos do tubo neural são a segunda causa mais comum, afetam 0,5 a 2 gestações a cada 1.000, de acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, não existem dados confiáveis no nosso país sobre a real incidência da espinha bífida, mielomeningocele e outros defeitos do tubo neural que podem variar nas diferentes regiões do país (SANTANA, CANÊDO e VECCHI, 2016).

O objetivo de uma pesquisa realizada no ano 2000 era de avaliar a prevalência e fatores associados aos diversos tipos de defeitos de fechamento do tubo neural em 18.807 partos

consecutivos, em dez anos, entre agosto de 1990 a julho de 2000 de monitoração de defeitos congênitos na Maternidade do hospital das Clínicas da UFMG (AGUIAR, 2013).

Na Tabela 4, apresenta alguns dos fatores que estão associados com os defeitos do fechamento do tubo neural e para isso leva em consideração o peso do bebê ao nascer e o número de gravidezes que a mãe materna já passou.

TABELA 4- Fatores associados aos defeitos de fechamento do tubo neural.

| Característica | DFTN (+) | DFTN (-) | Totais | Valor de p |
|---|----------|----------|--------|------------|
| Peso ao nascer | | | | |
| ≤ 2.500g | 35 | 3.564 | 3.599 | |
| > 2.500g | 41 | 14.528 | 14.569 | <0,001 |
| Não especificados: 90 RNV | | | | |
| Número de gravidezes maternas | | | | |
| ≤ 3 | 69 | 13.986 | 14.055 | |
| > 3 | 7 | 4.173 | 4.180 | 0,007 |
| Não especificados: 23 RNV | | | | |
| Não foram significativos: sexo e idade materna. | | | | |

DFTN: defeitos de fechamento do tubo neural, RNV: recém-nascidos vivos.

Fonte: Aguiar, 2013.

A Tabela acima desperta para a importância dos defeitos do fechamento do tubo neural, devido a gravidade desse problema e pela sua alta taxa de mortalidade dos recém nascidos (AGUIAR, 2013), é importante saber sobre a prevalência de folato associado a esse defeito e entender que a frequência dessa malformação foi maior em bebês de baixo peso e em mães que já tinham passado por mais de três gestações e não teve nenhuma associação com o sexo do bebê e nem com a idade da mãe.

Na pesquisa realizada por Aguiar (2013), observou-se que no período estudado, ocorreram 18.807 partos, sendo 18.258 de recém nascidos vivos e 549 de recém nascidos mortos, e acabou sendo diagnosticado 89 casos de defeitos do fechamento do tubo neural, sendo uma prevalência de 4,73:1.000, entre os nascidos com vida, os defeitos do fechamento de tubo neural foram mais frequentes nos bebês de baixo peso (menor de 2.500g) e menos frequente entre os filhos de múltíparas, mais de 3 gestações, nessa pesquisa não houve associação com sexo ou idade materna.

Na Tabela 5, trás os tipos de defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos e suas taxas de incidência, sendo que o mais comum é o Mielomeningocele.

TABELA 5- Tipos de defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos.

| Tipo de DFTN | Número | Porcentagem |
|---------------------|---------------|--------------------|
| Meningomielocele | 42 | 47,2% |
| Anencefalia | 24 | 26,9% |
| Encefalocele | 15 | 16,9% |
| Meningocele | 5 | 5,6% |
| Dois defeitos | 3 | 3,4% |
| Total | 89 | 100% |

DFTN: defeitos de fechamento do tubo neural.

Fonte: Aguiar, 2013.

Essa Tabela colabora com a determinação dos tipos de defeitos do fechamento do tubo neural, como foi demonstrado os casos mais frequentes são de meningomelocele, esse defeito do fechamento de tubo neural é considerado um dos mais graves (MATSUBARA, 2011), nessa má formação o bebê possui tecido nervoso exposto no seu interior e geralmente provoca uma grande seqüela na criança.

Dos 89 casos de defeitos do fechamento do tubo neural, 42 sendo 47,2% foram de mielomeningocele, 24 sendo 26,9% de anencefalia, 15 sendo 16,9% de encefalocele, cinco sendo 5,6% de meningocele e três 3,4% de associação entre os dois tipos de defeitos do fechamento do tubo neural (AGUIAR, 2013).

Espinha bífida é classificada em espinha bífida oculta e espinha bífida cística, sendo as duas formas principais a meningocele e a mielomeningocele, a que acontece com mais frequência é a mielomeningocele, na qual acontece uma protusão cística contendo tecido nervoso exposto não coberto por pele (GAIVA, NEVES e SIQUEIRA, 2009).

A espinha bífida cística ou aberta acontece como uma protusão sacular externa e as duas principais formas são a mielomeningocele, que se refere a extensão do tecido do sistema nervoso central e isso tudo ainda associado a um déficit neurológico acentuado, esse déficit acontece devido ao tecido nervoso ser incorporado á parede, o que prejudica o desenvolvimento das fibras nervosas, essa má formação pode acontecer em qualquer ponto da coluna vertebral, porem é mais frequente nas regiões lombares e sacrais (LOUREIRO, COSTA e SOARES, 2014).

Na meningocele ocorre a formação de uma hérnia nas meninges devido a malformação dos arcos vertebrais, formando uma saliência com o líquido cefalorraquidiano, porém não possui tecido nervoso exposto no seu interior esses casos podem ser corrigidos cirurgicamente e o bebe provavelmente terá um desenvolvimento normal, porem quando

acontece a mielomeningocele, forma mais grave e comum na espinha bífida, além de ocorrer todo o processo e ter os mesmos defeitos que na meningocele, possui tecido nervoso exposto no seu interior e pode deixar sequelas maiores na criança (MATSUBARA, 2011).

A meningocele é a menos comum, nesse tipo de malformação usualmente os nervos não estão prejudicados e são funcionais, por isso, pouca incapacidade pode estar presente nas pessoas com essa malformação, a espinha bífida oculta é a forma branda da espinha bífida sendo considerada comum, assim os portadores exibem poucos problemas a ela associados, esse caso acontece quando a pele recobre o defeito, algumas vezes sendo associada a estigmas cutâneos que indicam o disrafismo como lipomas, tufo de pelos, fossetas sacrococcígeas, apêndices cutâneos, dentre outros que são menos comuns, estima-se que 5 a 10% da população possa ter algum grau de espinha bífida oculta e que se apresenta coberta por pele íntegra (LOUREIRO, COSTA e SOARES, 2014).

A anencefalia é uma malformação congênita originada de uma neurulação anormal que pode acontecer entre o 23º e 28º dia de gestação resultando na ausência de fusão das pregas neurais e da formação do tubo neural na região do encéfalo, dessa maneira, trata-se então da forma letal mais comum do Sistema Nervoso Central, onde o feto anencéfalo a termo pode ser natimorto ou viver apenas algumas horas ou dias (ALBERTO *et al.*, 2010).

Nesses casos geralmente a criança nasce sem testa, com orelhas de implantação baixa e pescoço curto, a base do crânio é diminuída por causa da alteração do osso esfenoide e a fossa posterior se apresenta com diâmetro transversal aumentado, a boca é relativamente pequena e o nariz longo e aquilino, geralmente apresentam sobras de pele nos ombros, globos oculares protuberantes, pavilhões oculares malformados, fenda palatina e anomalias das vértebras cervicais, os bebês com anencefalia respondem a estímulos auditivos, vestibulares e dolorosos, apresentam quase todos os reflexos primitivos do recém-nascido, além de elevar o tronco, a partir da posição em decúbito dorsal, quando se estende ou comprime os membros inferiores contra um plano da superfície (TERRUEL, 2010).

Os defeitos do tubo neural mais comuns nos seres humanos são a anencefalia, que consiste em uma falha no fechamento da extremidade anterior do tubo neural e também a mielomeningocele que também pode ser caracterizada por uma imperfeição do fechamento do tubo neural, mas na extremidade caudal e resultando assim em um defeito na coluna vertebral (SANTANA, CANÊDO e VECCHI, 2016).

No nosso país a incidência é de cerca de 18 casos para cada 10 mil nascidos vivos, essa taxa é mais de cinquenta vezes maior que a observada em países como a França, Bélgica ou Áustria, nos Estados Unidos, por exemplo, acontece a anencefalia entre 1 para cada 1.000 a

2.000 nascidos, desde o ano de 1992, juízes e promotores públicos autorizaram cerca de 3.000 casos de interrupção da gravidez de fetos anencéfalos no Brasil (ALBERTO *et al.*, 2010).

É possível prevenir o risco de recorrência da gestação de um feto com anencefalia, que é de 5% em um único caso, passando da 10% quando tem dois casos anteriores, a prevenção hoje já é uma norma do Centro de Controle de Doenças nos Estados Unidos, que determina quatrocentos microgramas de ácido fólico pelo menos um mês antes da gravidez e nos dois primeiros meses da gestação e nos casos que existem algum antecedente o uso de quatro miligramas em igual período, não existe cura para a anencefalia e não existem perspectivas de tratamento ou sobrevida para um feto que chegue a nascer com essa malformação (ALBERTO *et al.*, 2010).

Além de todos os benefícios já demonstrados o folato é necessário para numerosas funções do corpo, entre elas podemos destacar a síntese e reparação do DNA, divisão e crescimento celular, produção de novas proteínas, formação de hemácias e também é importante para a saúde cardiovascular e do sistema nervoso (CURTO, 2019).

O ácido fólico além de ser essencial para o desenvolvimento nervoso do feto, ele também é fundamental para a função cerebral adequada e desempenha um papel importante na capacidade cognitiva e na saúde mental e emocional, segundo um estudo realizado pelo Institute for Functional Medicine, na Flórida, mais e 40% dos casos de depressão são causados pela falta de folato no organismo, já que ele age como cofator na produção de serotonina, um neurotransmissor que garante o bom humor (CURTO, 2019).

A suplementação com esse nutriente é capaz de prevenir a progressão do câncer, segundo estudo publicado na revista científica Câncer da Sociedade Americana de Câncer, o estudo forneceu dados que apoiaram a hipótese de que a insuficiência de ácido fólico é um fator de risco para a ocorrência do câncer, já que esse nutriente é incorporado a coenzimas que são essenciais para uma variedade de reações no metabolismo de ácidos nucleicos e aminoácidos, como acontece na síntese e reparação do DNA, isso acaba evitando a formação de células defeituosas que poderiam se transformar em uma célula maligna e a conversão de homocisteína em metionina, seu excesso esta relacionado a problemas de saúde, como o câncer e doenças cardiovasculares (CURTO, 2019).

5. CONCLUSÃO

Os estudos realizados nesse trabalho demonstraram que:

- O consumo de ácido fólico na maioria dos casos é insatisfatória, principalmente na gravidez, por esse motivo houve a fortificação da farinha de trigo e de milho.
- A fortificação de farinhas com base nas quantidades preconizadas na legislação evidenciou em uma pesquisa realizada em São Paulo a redução de malformações associadas a Defeitos do Fechamento do Tubo Neural de 0,57 para 0,37 por 1.000 nascidos vivos.
- A deficiência de ácido fólico na gestação esta diretamente associada ao aumento dos defeitos do tubo neural, a suplementação com ácido fólico reduz em 75% o risco de o bebê nascer com defeitos no tubo neural.
- A principal dose utilizada é de 0,4 g/dia e seu uso fica estabelecido em no mínimo 30 dias antes da provável concepção.
- Mesmo existindo uma variação nas diversas regiões geográficas a incidência dos defeitos de fechamento do tubo neural se situa em torno de 1:100 nascidos vivos.
- A prevalência de consumo de ácido fólico durante a gestação foi superior entre gestantes de maior escolaridade, adultas e que foram no mínimo em sete consultas de pré-natal.
- Defeitos do fechamento do tubo neural são mais freqüentes nos bebês de baixo peso.
- Os tipos mais comuns de defeitos do fechamento do tubo neural são mielomeningocele com 42,7% e anencefalia com 26,9% de ocorrência nos casos analisados.
- O ácido fólico é um aliado para o cérebro, coração, ajuda na imunidade, faz bem para a pele, unhas e cabelos e ainda estudos comprovam que previne o câncer.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Marcos J. B.; et. al.. **Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos.** *Jornal de Pediatria*, v. 79, n° 2. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v79n2/v79n2a07.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2019.

ALBERTO, Miryan Vilia Lança; et. al.. **Anencefalia: Causas de uma malformação congênita.** 2010. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/351%20revisao.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2019.

BARBOSA, Lorena; et. al.. **Fatores associados ao uso de suplemento de ácido fólico durante a gestação.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Minas Gerais, v. 33, n. 9. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v33n9/a05v33n9>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

BRASIL. **Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002.** Aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. Diário Oficial da União; Brasília, de 18 de dezembro de 2002. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f851a500474580668c83dc3fbc4c6735/RDC_344_2002.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em 04 out. 2019.

BRASIL, Flavia Bittencourt; AMARANTE, Luiz Henrique; OLIVEIRA, Marcos Roberto de. **O consumo Materno de ácido fólico durante a gestação e seus efeitos a longo prazo no fígado da prole: uma revisão sistemática.** 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292017000100007&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 30 set. 2019.

CABRAL, Antônio Carlos Vieira; CABRAL, Marcelo Araújo; BRANDÃO, Augusto Henrique Fulgêncio. **Prevenção dos defeitos de tubo neural com o uso periconcepcional do ácido fólico.** *Revista Médica Minas Gerais*, Minas Gerais, v. 21, n. 2. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detahes/197>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

CURTO, Miguel. **Ácido fólico: para que serve e como tomar.** Minha vida. 2019. Disponível em: <<https://www.minhavidacom.br/alimentacao/tudo-sobre/18134-acido-folico>>. Acesso em: 24 out. 2019.

ESPOLADOR, Gabriela Martins; et. al.. **Identificação dos fatores associados ao uso da suplementação do ácido fólico na gestação.** *Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro*, Minas Gerais, v. 5, n. 2, 2015. Disponível em: <<http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/766/857>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

FONSECA, Eduardo Borges da. **Prevenção das malformações fetais.** Disponível em: <www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/ACS/acido_folico_e_gestacao.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2019.

GAIVA, Maria Aparecida Munhoz; NEVES, Ádila de Queiroz; SIQUEIRA, Fabíola Mara Gonçalves de. **O cuidado da criança com espinha bífida pela família no domicílio.** 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v13n4/v13n4a05.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

Huang Y, He Y, Sun X, He Y, Li Y, Sun C. **Maternal High Folic Acid Supplement Promotes Glucose Intolerance and Insulin Resistance in Male Mouse Offspring Fed a HighFat Diet.** *Int J Mol Sci.* 2014; 15(4): 6298-313.

LINHARES, Angélica Ozório; Cesar, Juraci Almeida. **Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil:** prevalência e fatores associados. 2016. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/csc/v22n2/1413-8123-csc-22-02-0535.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2019.

LOPES, Marco Antonio Borges; BUNDUKI, Victor; ZUGAIB, Marcelo. **Como administrar o ácido fólico no período periconcepcional?**. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000400016>. Acesso em: 14 mai. 2019.

LOUREIRO, Terezinha Eurídice Santos Loureiro; COSTA, Tatiana Dias; SOARES, Mônica Regina Pereira Senra. **Espinha bífida com mielomeningocele.** 2014. Disponível em: <http://portal.estacio.br/docs%5Crevista_estacao_cientifica/07.pdf>. Acesso em: 15 set. 2019.

MARCHIONI *et al.*. Ingestão de folato nos períodos pré e pósfortificação mandatória: estudo de base populacional em São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, São Paulo, v. 29, nº 10, p. 20183-2092, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001000024&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 16 set. 2019.

MATSUBARA, Ricardo Sunao. **A importância da adição de ácido fólico na dieta de gestantes na prevenção de defeitos do tubo neural.** Ariquemes- RO, 2011. Disponível em: <<http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/bitstream/123456789/204/1/MATSUBARA%20%20R.%20S.%20-%20A%20IMPORT%C3%82NCIA%20DA%20ADI%C3%87%C3%83O%20DE%20C3%81CIDO%20F%C3%93LICO%20NA%20DIETA%20DE%20GESTANTES%20NA%20PREVEN%C3%87%C3%83O%20DE%20DEFEITOS%20DO%20TUBO%20NEURAL.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

OLIVEIRA, Jéssica Vicky Bernardo de. **Conteúdo de nutrientes nos rótulos de alimentos enriquecidos com ácido fólico e ferro comercializados em João Pessoa –PB:** Um estudo exploratório. 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/961/1/JVBO22062015.pdf>>. Acesso em: 04 nov. 2019.

PARIZZI, Márcia Rocha; FONSECA, João Gabriel Marques. Nutrição na gravidez e na lactação. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 20, nº 3, p. 341-353, 2010. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/368>>. Acesso em: 16 set. 2019.

POLTRONIERI, *et al.*. Nível de conhecimento de mulheres em idade reprodutiva quanto à importância do ácido fólico. **Simpósio Científico de Graduação e Pós-graduação**, Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em: <<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/445>>. Acesso em: 16 set. 2019.

PONTES, Elisabete Leinoski Brandão; PASSONI, Cynthia Matos Silva; PAGANOTTO, Matiana. **Importância do ácido fólico na gestação:** Requerimento e biodisponibilidade. 2008. Disponível em:

<portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/download/.../1805>. Acesso em: 03 abr. 2019.

SANTANA, Marcus Vinícius de Castro; CANÊDO, Fernanda Margonari Cabral; VECCHI, Ana Paula. **Anencefalia: conhecimento e opinião dos médicos ginecologistas- obstetras e pediatras de Goiânia**. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1983-80422016000200374&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 13 ago. 2019.

SANTOS, *et al.*. Avaliação da segurança de diferentes doses de suplementos de ácido fólico em mulheres do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n.5, p.1-6, 2013.

SANTOS, Sabrina Alves de Lucena; LIMA, Ana Karla Bezerra da Silva. **Ácido Fólico: uma abordagem acerca de benefícios e malefícios**. 2016. Disponível em: <<http://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2017/01/16401.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2019.

SOUZA, Leonor Maria Pacheco; PEREIRA, Michelle Zanon. **Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural**. 2007. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/csp/v23n1/02.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2019.

TELES, Ana Maria de Oliveira; FORTES Renata Costa. **Gestação, e a suplementação com ácido fólico**. Disponível em: <<https://www.senaaires.com.br/wpcontent/uploads/2017/05/GESTA%C3%87%C3%83O-E-A-SUPLEMENTA%C3%87%C3%83O-COM-%C3%81CIDO-F%C3%93LICO.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

TERRUEL. Suelen Chirieleison. **Entenda o que é anencefalia**. 2010. Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2010/11/03/entenda-o-que-e-anencefalia>>. Acesso em: 16 abr. 2019.

UEHARA, Sofia Kimi; ROSA, Glorimar. **Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica**. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000500018>. Acesso em: 13 mai. 2019.

VANNUCCHI, Helio; MONTEIRO, Thais Helena. **Funções plenamente reconhecidas de nutrientes ácido fólico**. 2010. Disponível em: <<http://ils.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/10-A%CC%81cido-Fo%CC%81lico.pdf>>. Acesso em: 14 mai. 2019.

ZANIN, Tatiana. **Alimentos ricos em ácido fólico**. 2019. Tua saúde. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/alimentos-ricos-em-acido-folico/>>. Acesso em: 11 set. 2019.