

UFRJ
Maternidade Escola
Biblioteca Jorge de Razzari

MATERNIDADE ESCOLA

JULIANA ALVES DE OLIVEIRA MARÇAL

**ATUALIDADES SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO
NA GESTAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE**

Rio de Janeiro

2011

MON
JAOM
2011

UFRJ
Maternidade Escola
Biblioteca Jorge de Razzari

MATERNIDADE ESCOLA

JULIANA ALVES DE OLIVEIRA MARÇAL

**ATUALIDADES SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO
NA GESTAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE**

Rio de Janeiro

2011

MON
JAOM
2011

Juliana Alves de Oliveira Marçal

**ATUALIDADES SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO
NA GESTAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE.**



Artigo de finalização do Curso de Especialização em Atenção Integral à Saúde Materno-Infantil da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Especialista em Atenção Integral à Saúde Materno-Infantil.

Orientadora: Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Saunders
Coorientadora: Profa Msc. Patrícia de C. Padilha
Área de concentração: Saúde

Rio de Janeiro

2007

U.F.R.J.
MATERNIDADE ESCOLA
BIBLIOTECA JORGE DE REZENDE
N. ADM. 774326
N. SISTEMA 774326
COD. BARRA

UFRJ
Maternidade-Escola

562226

MARÇAL, Juliana Alves de Oliveira.
Atualidades sobre a deficiência de ácido fólico na gestação e estratégias de prevenção e controle/ Juliana Alves de O. Marçal. - Rio de Janeiro:
UFRJ/Maternidade Escola, 2011.
nf.:il.; 31cm.
Orientador: Cláudia Saunders; Patricia de Carvalho Padilha
Monografia (Pós-Graduação Lato Sensu) –
UFRJ/Maternidade Escola/Curso de Especialização
Atenção Integral à Saúde Materno-Infantil, 2011.
Referências bibliográficas: f.38-46.
1. ácido fólico. 2. suplementação. 3. periconcepcional. 4.
DFTN. Título. II.Universidade
Federal do Rio de Janeiro, Maternidade-Escola. III.Título.

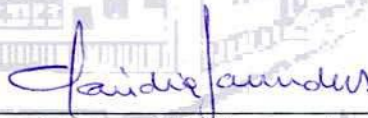


**ATUALIDADES SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO NA
GESTAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE**

JULIANA ALVES DE OLIVEIRA MARÇAL

Monografia de finalização do curso de especialização em nível de Pós-Graduação: Atenção Integral à Saúde Materno-Infantil da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título: **Especialista em Atenção Integral à Saúde Materno-Infantil.**

Aprovada por:



Profa Dra Cláudia Saunders



Profa Msc Patrícia de C. Padilha



Profa Dra Elisa Lacerda

Nota: 8,5 (oito e cinco)
Conceito: B

Rio de Janeiro, 29/06/11

OBS: A banca recomenda a reapresentação da monografia com as sugestões do interlocutor.

Dedico este trabalho acadêmico a minha mãe Isolda e ao meu pai Julio César (*in memoriam*), pelo apoio, encorajamento, amor e pelos ensinamentos que formaram os alicerces de minha história.

Ao meu companheiro Adriano José, por todo apoio, amor, compreensão e pela companhia ao longo da trajetória. A minha filha, Assucena, que me proporciona o conhecimento profundo do afeto e amor do binômio mãe/filho.

Agradecimentos

A Deus pela oportunidade renovada a cada dia na conquista de mais uma vitória

A Professora, Cláudia Saunders, minha orientadora, que com tanta presteza colaborou nesta produção. Sempre com prontidão, competência e amizade. A minha co-orientadora, mestre em Nutrição, Patrícia Padilha, pelas contribuições valiosas, aprendizado e carinho.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Maternidade Escola pelo rico espaço de conhecimento

Aos coordenadores do curso Marcus Renato e Marisa Maia pela oportunidade de atualização do conhecimento.

A turma do curso de especialização pelo companheirismo e oportunidade de cativar novas amizades. Assim como conhecer profissionais e pessoas excelentes como: Viviane, Renata e Roberta.

Ao meu padrasto Severino e minhas irmãs Priscila, Vitória e Virgínia pela compreensão nos momento de ausência e pela amizade sempre presente.

RESUMO

As microdeficiências nutricionais, representadas especialmente pela carência de ácido fólico, são amplamente reconhecidas como um importante problema de saúde e nutrição entre mulheres e crianças, refletindo de forma negativa na saúde reprodutiva e no desenvolvimento infantil. A deficiência de folato tem sido associada com anemia e outros resultados adversos na gravidez como defeitos do tubo neural. As recomendações atuais para a prevenção de tais resultados são difíceis de serem alcançadas somente por meio da dieta, e suplementação de ácido fólico e a fortificação de alimentos são estratégias de saúde pública que se mostram viáveis. O presente trabalho objetivou fazer uma revisão da literatura sobre a suplementação e fortificação alimentar de ácido fólico como estratégias para prevenção e tratamento da deficiência nas mulheres em idade reprodutiva e gestante, e seu impacto na saúde infantil, Foram consultadas as bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO, no período de 1991 a 2011. Neste cenário, a suplementação nutricional e a fortificação de alimentos representam estratégias promissoras no combate à carência deste micronutriente. Contudo, a suplementação e a fortificação devem ser criteriosas, baseadas no limite tolerável. Uma vez que o consumo excessivo está associado a efeitos adversos, é fundamental promover hábitos alimentares saudáveis na tentativa de promover a saúde e evitar microdeficiências no grupo materno-infantil.

ácido fólico, folato, multivitamínicos, suplementação nutricional, suplementação periconcepcional, suplementação gestacional, gestante, fortificação e DFTN

ABSTRACT

The nutritional micronutrient deficiencies, represented especially by the lack of folic acid, are widely recognized as a major health and nutrition issue among women and children, reflecting negatively on reproductive health and child development. Folate deficiency has been associated with and anemia adverse outcomes in pregnancy like neural tube defects. Current recommendations for the prevention of such diseases are difficult to achieve through diet alone, and folic acid supplementation and food fortification are viable strategies for public health. This study aimed to review the literature on supplementation and fortification of folic acid strategies for prevention and treatment of disability in pregnant and in women of reproductive age, and their impact on child health. PUBMED, LILACS and SciELO, databases were consulted, from 1991 to 2011. In this scenario, nutritional supplementation, fortification of food represents promising strategies to combat micronutrient deficiencies. However, supplementation and fortification should be chosen carefully, based on the tolerable limit. Once excessive consumption is associated with adverse effects, healthy eating habits promotion are important to promote health and prevent microdeficiências on maternal and child health.

folic acid, folate, multivitamins, nutritional supplementation, supplementation periconceptional, supplementation during pregnancy, pregnancy, fortification and NTD

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CDC: Centers for Diseases Control and Prevention

DFTN: Defeitos de Fechamento do Tubo Neural

ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações

Congênitas

FDA: Food and Drug Administration

IDR: Ingestão Dietética de Referência

IMC: Índice de Massa Corporal

INMETRO: Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade

Industrial

IOM: Institute of Medicine of the National Academies

IT: Ingestão Tolerável

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAISM: Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher

PNSD: Pesquisa Nacional de Demografia da Saúde da Criança e da Mulher

POF: Pesquisa de Orçamento Familiar

SINASC: Sistema Nacional de Nascidos Vivos

SUS: Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

Resumo.....	6
Abstract.....	7
Lista de abreviaturas e siglas.....	8
Sumário.....	9
1.Introdução.....	10
2.Metodologia.....	14
3. Resultados.....	15
3.2 Necessidade de ácido fólico na gestação.....	16
3.3 Deficiência de folato na gestação	17
3.4 Defeitos de Fechamento do Tubo Neural (DFTN).....	20
3.5 Estratégias de intervenção para a prevenção e controle da deficiência de ácido fólico.....	24
3.5.1 Esquema de suplementação de ácido fólico semanal.....	27
3.6 Adesão à suplementação de ácido fólico.....	28
3.7 Fortificação de alimentos com ácido fólico.....	29
3.8 Efeitos adversos do ácido fólico sintético.....	30
4. Considerações Finais:	35
Referências Bibliográficas.....	38

1. INTRODUÇÃO

Cada vez mais tem sido evidenciada, por meio de estudos científicos, a relação entre a nutrição materna e o desenvolvimento fetal, constatando a existência da relação do estado nutricional materno e o resultado da gestação. A inadequação do estado nutricional materno tem grande impacto sobre as condições do concepto ao nascer, pois o período gestacional é uma fase na qual as exigências nutricionais visam permitir os ajustes fisiológicos no organismo materno e o desenvolvimento fetal, portanto, são elevadas em comparação ao período pré-gestacional. Conceptos em boas condições de nutrição na vida intrauterina têm maior chance de iniciar suas vidas em melhores condições de saúde física e mental (SAUNDERS, ACCIOLY e LACERDA, 2009).

O prognóstico na gestação é influenciado pelo estado nutricional materno antes da concepção e durante a gestação (VITERI *et al.*, 1985; PADILHA *et al.*, 2007). Desta forma, a subnutrição materna tem relação com uma maior incidência de abortamentos, natimortos, mortes neonatais e malformações congênitas (YU *et al.*, 2006).

Melo *et al* (2007) descreveram que o baixo índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional é considerado um marcador para baixa reserva nutricional materna, associando-se ao maior risco de parto prematuro e de restrição do crescimento intrauterino. O baixo ganho de peso durante a gestação também está relacionado ao parto prematuro.

Por outro lado, o sobrepeso e a obesidade materna pré-gestacional associou-se com maior risco de diabetes gestacional (OR = 2,0; IC95% = 1,60-2,5 e OR = 2,4; IC95% = 1,7-3,4), macrossomia (OR = 1,6; IC95% = 1,3-2,0 e OR = 1,5; IC95% = 1,1-2,2) e síndrome hipertensiva da gestação (SHG) (OR = 2,5; IC95% = 2,0-3,0 e OR = 6,6; IC95% = 5,0-8,6). A obesidade também foi um fator de risco para pré-eclâmpsia (OR = 3,9, IC 95% = 2,4-6,4), de acordo com uma coorte de 5.564 mulheres gestantes acompanhadas pelo serviço público de pré-natal, em seis capitais brasileiras (NUCCI *et al.*, 2001).

Mais de um terço das mortes infantis são atribuídas à desnutrição materna e infantil (BLACK *et al.*, 2008), já que a deficiência de micronutrientes (vitaminas e minerais) no período da concepção e nas fases iniciais da gestação também pode associar-se ao resultado obstétrico indesejável (SAUNDERS, ACCIOLY e

LACERDA, 2009).

Deficiências de micronutrientes, como ácido fólico, vitaminas A, B6, B12, C, E, riboflavina, ferro, iodo, cálcio e zinco são altamente prevalentes e podem ocorrer simultaneamente entre mulheres gestantes e estão relacionadas com o aumento das taxas de morbimortalidade do binômio mãe-filho (COELHO, 2003; BLACK *et al.*, 2008).

A deficiência de folato está associada ao desenvolvimento da anemia megaloblástica, caracterizada pela produção anormal de hemácias. Esta anemia é rara nos países desenvolvidos, mas ainda ocorre em países em desenvolvimento, devido à subnutrição de múltiplos micronutrientes (METZ, 2008).

A deficiência de folato também pode estar associada a várias complicações na gestação, tais como: aborto espontâneo, síndromes hipertensivas da gravidez (pré-eclâmpsia), restrição do crescimento intrauterino, hemorragia, maior risco de parto prematuro e recém nascido de baixo peso ao nascer (CHA, 1996; SCHOLL *et al.*, 1996).

Contudo, as consequências mais expressivas da deficiência de folato no grupo materno-infantil estão associadas à malformações fetais. A deficiência desse micronutriente na idade reprodutiva (antes e após a concepção) é considerada o fator de risco mais importante para a ocorrência dos defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) (SANTOS e PEREIRA, 2009).

Os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) são malformações congênitas resultantes do fechamento incorreto ou incompleto do tubo neural entre a terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário e englobam a anencefalia, encefalocele e espinha bífida. Sendo a espinha bífida e a anencefalia as malformações mais prevalentes, atingindo 52% e 26,9% dos recém-nascidos, respectivamente (AGUIAR, 2003; GELINEAU-VAN *et al.*, 2001).

A prevenção dos DFTN tem sido considerada de grande importância para a saúde pública em vista da necessidade de cuidados especializados para o tratamento dos neonatos acometidos por malformações, aumentando os custos para a família e para os países (HOROVITZ *et al.*, 2005; GRILLO *et al.*, 2003).

Em algumas décadas de pesquisa, dois estudos clínicos randomizados, o Medical Research Council – MRC (1991) e CZEIZEL *et al* (1992), foram pioneiros na investigação da relação do ácido fólico e DFTN. Por meio da demonstração da eficácia do ácido fólico na prevenção DFTN, relatando indicações de redução, em

torno de 50% a 70%, na ocorrência de tais defeitos congênitos após a suplementação periconcepcional deste nutriente, têm feito várias organizações de saúde recomendarem a sua utilização (MRC., 1991; CZEIZEL *et al.*, 1992; CDC, 1992).

O risco de ocorrência de DFTN na gestação pode ser reduzido, por meio da ingestão dietética adequada de ácido fólico, associado à suplementação de ácido fólico periconcepcional, entre um e três meses antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação (GRILLO *et al.*, 2003).

A recomendação da suplementação de ácido fólico periconcepcional se faz necessária, pois há elevada prevalência de ingestão inadequada de folato dietético em gestantes (LIMA *et al.*, 2002). Entretanto, o sucesso da suplementação de ácido fólico está diretamente relacionado ao índice de planejamento reprodutivo (BENOIST, 2008), apresentando impacto satisfatório no declínio dos casos de mortalidade neonatal por meio da redução da incidência de DFTN (BLENCOWE., 2010).

Com o objetivo de garantir a redução da incidência de DFTN, vários países apoiam e recomendam a suplementação de ácido fólico nas mulheres em idade fértil, especialmente àquelas que planejam engravidar, assim como a fortificação de alimentos com ácido fólico (SANTOS *et al.*, 2007). O resultado esperado da fortificação de alimentos é que as mulheres em idade reprodutiva consumam a quantidade adequada de ácido fólico.

Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA) determinou que cereais manufaturados fossem enriquecidos com ácido fólico nos Estados Unidos. Posteriormente, outros países também aderiram à fortificação de alimentos com o ácido fólico.

Segundo a OMS (2009), a fortificação de farinhas de trigo e milho com ácido fólico aumenta o consumo de folato em mulheres, podendo reduzir o risco de DFTN e outras anomalias congênitas. Esta afirmação está baseada em estudos realizados nos EUA, Canadá e Chile, que encontraram a redução de 26%, 42% e 40%, respectivamente, na taxa de nascimentos com DFTN após a aplicação de normas nacionais que exigem fortificar a farinha com ácido fólico.

No Brasil, a ANVISA (2002) tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico a partir de junho de 2004, com objetivo de garantir o consumo adequado desses micronutrientes, reduzindo a prevalência de

anemia ferropriva e DFTN. Esta atitude foi tomada considerando a recomendação do *Institute of Medicine of the National Academies* (IOM, 1998) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Porém, ainda não há estudos avaliando a efetividade desta medida sobre a prevalência de DFTN no país (HOROVITZ *et al.*, 2005).

Os benefícios tanto da suplementação, quanto da fortificação alimentar com ácido fólico para o grupo materno infantil são evidentes, no entanto sua associação tem evidenciado um consumo excessivo de ácido fólico, de acordo com a concentração sérica. Avaliações realizadas após a fortificação, na composição dos alimentos e no consumo dietético têm sugerido que o aumento da ingestão de ácido fólico na população dos EUA pode ser cerca do dobro inicialmente previsto e recomendado (LEWIS *et al.*, 1999; RADER *et al.*, 1999). Contudo, recentes evidências têm associado o consumo excessivo de ácido fólico a efeitos adversos.

Face ao exposto, o presente estudo objetivou apresentar uma revisão da literatura sobre as atualidades científicas da deficiência de ácido fólico na gestação e as estratégias de prevenção e controle da deficiência de folato, visando contribuir para a atualização de profissionais de saúde que atuam na assistência pré-natal.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão do conhecimento disponível na literatura sobre a fortificação e a suplementação de alimentos como estratégias para o combate das microdeficiências de ácido fólico em mulheres em idade fértil e em gestantes, com ênfase para os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) e anemia megaloblástica.

Foram consultadas publicações científicas nas bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO, informes e publicações técnicas de comitês nacionais e internacionais de saúde, além de grupos de estudo em micronutrientes e consulta de livros.

Para a busca bibliográfica, consideraram-se trabalhos relacionados à fortificação e à suplementação de alimentos no grupo materno-infantil, do período de janeiro de 1991 a janeiro de 2011, empregando os descritores isolados ou combinados: ácido fólico, folato, multivitamínicos, suplementação nutricional, suplementação periconcepcional, suplementação gestacional, gestante, fortificação e defeitos de fechamento do tubo neural, e seus correspondentes em inglês: *folic acid, folate, multivitamins, nutritional supplementation, supplementation periconceptional, supplementation during pregnancy, pregnancy, fortification and neural tube defects*.

Foram incluídos artigos publicados nos idiomas português e inglês, encontrados por pesquisa direta ou por referências de outros artigos consultados. Foram consultados, também, livros-texto cujo conteúdo foi considerado relevante. Os critérios de exclusão foram estudos realizados em animais, estudos com metodologia não definida, resumos ou *abstracts* e estudos realizados em outros grupos populacionais. Dos 638 artigos localizados, 62 artigos foram incluídos nessa revisão.

3. RESULTADOS

3.1 Aspectos fisiológicos do ácido fólico

O termo folato engloba o ácido fólico e outros compostos com atividade biológica similar, sendo um termo genérico para esta vitamina do complexo B solúvel em água, que age como coenzima nas reações de transferência de carbono simples e existe em muitas formas químicas (IOM, 1998). O nome folato surgiu do termo em Latim: *folium*, que significa folha, pois foi isolada pela primeira vez a partir de folhas verdes, como o espinafre (MELO, 2004).

O ácido fólico (ácido pteroilmonoglutamato) é um composto sintético e estável desse grupo de compostos, sendo a forma utilizada em suplementos vitamínicos e produtos alimentares fortificados. A vitamina é composta de uma molécula de ácido *amino-p* ligadas em uma extremidade a um anel pteridina e na outra extremidade a uma molécula de ácido glutâmico (IOM, 1998).

O folato age como coenzima em várias reações de transferência de carbono para a síntese de DNA e RNA, contribuindo de forma fundamental para a divisão celular normal e síntese de proteína; formação de esqueletos de carbono, por meio de reação de metilação; interconversões de aminoácidos, incluindo o catabolismo da histidina ao ácido glutâmico; a conversão de homocisteína em metionina, com a participação da metilcobalamina e a interconversão da serina para glicina, requerendo a participação da piridoxina (IOM, 1998; MELO, 2004). Dessa forma sua participação é fundamental para o crescimento rápido e as multiplicações celulares, aspecto central do desenvolvimento fetal, requerendo um suprimento adequado de folato.

A deficiência de folato na gestação está associada à anemia megaloblástica, devido à produção anormal das hemácias (KRISHNASWAMY *et al.*, 2001). Além disso, pode estar relacionada com várias complicações na gestação, tais como: aborto espontâneo, síndromes hipertensivas da gravidez (pré-eclâmpsia), restrição do crescimento intra-uterino, hemorragia, parto prematuro e nascimentos de recém-nascidos com baixo peso. (RAMAKRISHNAN *et al.*, 1999; SCHOLL *et al.* 1996).

Evidências mais recentes têm comprovado que a biotransformação primária do ácido fólico ocorre, toda ela, no fígado, contrapondo as teorias de que a redução enzimática e metilação ocorreriam na mucosa intestinal (WRIGHT *et al.*, 2007).

Após a absorção, o ácido fólico deve ser convertido em suas formas fisiológicas. Este processo é iniciado pela enzima diidrofolato redutase (DHFR), em uma reação que ocorre em duas etapas. Na primeira etapa, há a conversão para diidrofolato (FHD). Posteriormente, na segunda etapa, há a redução para tetraidrofolato (THF), que fica, então, disponível e para o metabolismo de diferentes formas biologicamente ativas de folato, com específicas funções metabólicas, incluindo o 5-metil-THF, forma que normalmente é encontrada na circulação (ARON *et al*, 2006).

Evidências epidemiológicas, clínicas e teratológicas têm demonstrado que o folato está envolvido na prevenção e patogênese dos defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN), tais como: anencefalia, espinha bífida e encefalocele. Sabe-se que as gestantes são propensas a desenvolver deficiência de folato devido ao aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal e dos tecidos maternos (LIMA *et al* 2002).

3.2 Necessidade de ácido fólico na gestação

Na gestação, ocorrem ajustes fisiológicos e anatômicos que acarretam acentuadas mudanças no organismo materno, incluindo a composição dos elementos figurados e humorais do sangue circulante. Desta forma, há expansão do volume plasmático (50%), sendo este maior do que a expansão do volume de hemácias (18 a 25%). Esta hemodiluição, conhecida como anemia fisiológica da gestação, é caracterizada pela redução da concentração de hemoglobina e de hematócrito, tendo, como consequência, a diminuição da viscosidade sanguínea (SOUZA *et al.*, 2002).

As adaptações hemodinâmicas do organismo materno são importantes para o desenvolvimento da gestação, pois o aumento do volume plasmático é necessário para suprir a demanda do sistema vascular hipertrofiado, que irriga o sistema útero-placentário. Sendo assim as necessidades do transporte de oxigênio para o feto são atendidas, uma vez que a redução da viscosidade sanguínea promove a redução da resistência vascular periférica. Ao mesmo tempo, a mãe e o feto ficam protegidos dos efeitos deletérios da queda do débito cardíaco quando a mulher está na posição supina, bem como dos efeitos adversos das perdas sanguíneas associadas ao parto e puerpério (Cunningham *et al.*, 1993).

Em contrapartida, as necessidades dos micronutrientes, tais como o ferro e ácido fólico, também estão aumentadas, nesse período, tanto para o metabolismo materno quanto para o desenvolvimento do feto, placenta, cordão umbilical e, posteriormente, para as perdas sanguíneas do parto e puerpério (BORGES *et al.*, 1998). Ocorrendo, assim, um déficit nos estoques desses micronutrientes, que devem ser adequadamente compensados. No entanto, múltiplos fatores, relacionados a saúde pública, tornam, esse cenário pouco frequente (FREWIN *et al.*, 1997).

A necessidade de ácido fólico, durante a gravidez, aumenta consideravelmente, motivada pelo aumento da aceleração das reações de transferência de carbono simples, necessárias para a síntese de nucleotídeos para a divisão celular, uma vez que, durante a gestação, as células se multiplicam para promover o aumento do útero, o desenvolvimento da placenta, a expansão do número de eritrócitos da mãe e o crescimento fetal (IOM, 1998).

Alguns estudos também têm demonstrado que durante a gestação há um declínio progressivo do folato sérico, podendo resultar na redução do *status* de folato eritrocitário. O folato eritrocitário é o melhor indicador das reservas orgânicas do nutriente, devido a alterações substanciais no *turnover* de folato durante o período gestacional. Já que, além das modificações fisiológicas da gestação citadas anteriormente, gestantes no terceiro trimestre de gestação apresentam aumento da excreção urinária de folato, podendo chegar de 4 a 10 vezes maior, que mulheres não gestantes (FLEMIN, 1972; LANDON *et al.*, 1971).

3.3 Deficiência de folato na gestação

A deficiência de folato na gestação está associada à anemia megaloblástica, devido à produção anormal das hemácias (KRISHNASWAMY *et al.*, 2001). Além de várias complicações na gestação, tais como: aborto espontâneo, síndromes hipertensivas da gravidez (pré-eclâmpsia), restrição do crescimento intrauterino, hemorragia, parto prematuro e nascimentos de recém-nascidos com baixo peso. (RAMAKRISHNAN *et al.*, 1999; SCHOLL *et al.* 1996).

Evidências epidemiológicas, clínicas e teratológicas têm demonstrado que o folato está envolvido na prevenção e patogênese dos defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN), tais como: anencefalia, espinha bífida e encefalocele. Sabe-se

que as gestantes são propensas a desenvolver deficiência de folato devido ao aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal e dos tecidos maternos (LIMA *et al* 2002).

A microdeficiência de folato gestacional, indicada pela redução sérica desse nutriente, está relacionada com uma variedade de fatores, tais como a qualidade dos alimentos selecionados, armazenamento dos alimentos, perdas na cocção, entre outros (LIMA *et al.*, 2002), assim como a dieta inadequada, aumento da demanda orgânica, hemodiluição fisiológica da gestação e influências hormonais (STEEGERS – THEUNISSEN, 1995).

Um estudo populacional americano apontou que somente 10% das mulheres gestantes alcançaram a recomendação proposta pela Ingestão Dietética de Referência (IDR) para o folato (SUBAR *et al.*, 1990).

A prevalência de deficiência de folato eritrocitário em mulheres indianas em diferentes estágios da gravidez situa-se entre 40,5% e 53,3%. Entre mulheres chinesas e alemãs em idade fértil, a deficiência bioquímica de folato é de 23% e 25%, respectivamente (FONSECA *et al*, 2003).

No Brasil, ainda são poucos os estudos que descrevem a situação da deficiência de folato em gestantes. Fonseca *et al.* (2003) relataram a prevalência de deficiência de folato na dieta de 51,3%, considerando ingestão abaixo de 600 µg/dia. Os autores Lima *et al.* (2002) encontraram a inadequação do consumo de folato dietético em 63,7% das gestantes estudadas, ambos os estudos foram realizados no município do Rio de Janeiro.

A deficiência de folato na gestação está relacionada principalmente com a ocorrência de anemia megaloblástica e malformação congênita. Neste trabalho, será abordada com maior foco para a relação com os defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera anemia um problema de saúde pública global, definida como concentração de hemoglobina abaixo dos limiares recomendados, estimando que cerca de dois bilhões de pessoas são anêmicas (WHO, 2009).

As principais causas de anemia são: deficiência de ferro na dieta, doenças infecciosas como a malária, as infecções por parasitas e esquistossomose; deficiências de outros micronutrientes essenciais, incluindo ácido fólico, vitamina B12 e vitamina A, ou doenças hereditárias que afetam os glóbulos vermelhos

(hemácias), como talassemia. Estes fatores muitas vezes aparecem associados (WHO, 2009).

Uma proporção significativa de mulheres em idade reprodutiva (29,6%) vivem em países onde a anemia é um grave problema de saúde (prevalência de anemia $\geq 40\%$), e mais da metade da população mundial de crianças em idade pré-escolar (56,3%) e mulheres grávidas (57,5%) residem em tais países. A maioria dos quais estão localizados na África, Ásia e América Latina. Desta forma crianças, gestantes e mulheres em idade reprodutiva fazem parte do grupo de risco para desenvolvimento da anemia (WHO, 2009).

Estudos sobre a prevalência de deficiência de ácido fólico e a resposta hematológica do ácido fólico no Brasil são escassos (WHO, 2008). Entretanto, a deficiência de folato é a causa mais comum de anemia megaloblástica durante a gestação, sendo a deficiência de vitamina B12 uma causa mais rara (BRASIL, 2010). Nos países desenvolvidos a anemia por deficiência de ácido fólico é rara, mas ainda ocorre em países em desenvolvimento, especialmente em áreas endêmicas de malária e com uma alta incidência de anemia por deficiência de ferro, hemoglobinopatias e infecção pelo HIV (METZ, 2008).

A prevalência de anemia na gestação é alta, conforme pode ser observado em dados da OMS para países da América Latina (WHO, 2008). Na Argentina a prevalência é de 25,4%. No Uruguai, Chile e Paraguai são de 27,1%, 28,3% e 39,3%, respectivamente. No Brasil, a prevalência chega a 29,1%. Em um estudo realizado em Pernambuco, a prevalência de anemia em gestante chegou a 30,9% (OPAS, 2002). A anemia, no Brasil, possivelmente caracteriza-se por um problema de saúde pública subnotificado, pois a maioria dos estudos nacionais refere-se a mulheres em áreas urbanas e com acesso aos serviços de saúde (LACERDA *et al.*, 2009).

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher / PNDS-2006, uma publicação nacional, realizada pelo Ministério da Saúde, que traça um perfil da população feminina em idade fértil e das crianças menores de cinco anos no Brasil, demonstra que a prevalência de anemia em mulheres é de 29,2% (BRASIL, 2006b). Segundo dados populacionais para o Brasil, reunidos no estudo de Filho *et al* (2008) a ocorrência de anemia entre mulheres em idade fértil (10-49 anos) varia de 15,2%, na zona rural de Pernambuco para 26,2%, no Piauí. As taxas relatadas em gestantes do Rio de Janeiro foram de 14,7%, em São Paulo de 35,1%

e de 40,4% em Recife. Em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, um estudo transversal em uma amostra representativa de 312 mulheres (20-60 anos) encontrou uma prevalência global de 19,2%, sendo o dobro desta taxa entre mulheres negras (54%) (FABIAN *et al.*, 2007).

A anemia na gestação, de maneira geral, está relacionada aos riscos materno-fetais. Quanto à mortalidade materna e perinatal 40% são relacionados à anemia gestacional. Resultados desfavoráveis da gestação ocorrem de 30 a 45% com mais frequência em mães anêmicas e o concepto tem menos da metade das reservas normais de ferro (OPAS, 2002).

O risco de morte materna é aumentado na anemia grave (hemoglobina entre 7 e 8 g/dl), assim como o risco de baixo peso ao nascer e de parto prematuro, especialmente se os níveis de hemoglobina são inferiores a 8g/dl e se ocorrem na fase inicial da gestação. Concentrações elevadas de hemoglobina (> 15 g/dL) e hematócrito (> 45%), particularmente no segundo trimestre de gestação, têm sido associadas à hipertensão, restrito crescimento intra-uterino e morte fetal (LACERDA *et al.*, 2009).

A ocorrência de anemia no terceiro trimestre de gestação, tem se associado principalmente, ao aumento do risco de nascimentos de crianças pré-termo e de baixo peso. O baixo peso ao nascer, como indicador de desnutrição ao nascimento, é considerado como um determinante de anemia, principalmente em crianças no primeiro ano de vida. Desta forma, devido às reservas de ferro reduzidas, podem desenvolver anemia no primeiro ano de vida (OSÓRIO, 2002).

3.4 Defeitos de Fechamento do Tubo Neural (DFTN)

O início do desenvolvimento embrionário humano está associado ao rápido crescimento, proliferação e diferenciação celular, principalmente nas primeiras semanas pós-concepção, quando é formado o sistema nervoso. A partir da terceira semana gestacional, ocorre o surgimento da placa neural, uma área de espessamento do ectoderma embrionário, que dará origem ao tubo neural, e estes se diferenciarão formando o sistema nervoso central e periférico, respectivamente (MOORE, 2008).

O tubo neural começa a se formar 22-23 dias pós-concepção, permanecendo temporariamente aberto, na localização cefálica e caudal. Essas aberturas, os neuróporos, se fecharão normalmente durante a quarta semana de desenvolvimento embrionário. As paredes do tubo neural se espessarão para formar o encéfalo e a medula espinhal. Muitas malformações congênitas que atingem a medula espinhal, bem como o encéfalo e/ou as meninges, resultam do fechamento defeituoso, próximo ao final da quarta semana, do neuróporo caudal e rostral, respectivamente (MOORE, 2008).

Essas malformações são chamadas de anomalias do tubo neural, ou defeitos de fechamento do tubo neural, que podem se limitar ao sistema nervoso ou incluir, também, os tecidos subjacentes (ossos, músculos e tecido conjuntivo). As anomalias incluídas nesse tipo de malformação são anencefalia, espinha bífida e encefalocele (MOORE, 2008).

A anencefalia ocorre quando a porção do tubo neural que forma o cérebro não fecha, resultando na formação de conceitos com ausência parcial ou completa do cérebro, crânio e couro cabeludo. As crianças acometidas por este defeito morrem antes do nascimento, por meio de abortamento ou morte fetal; ou morrem logo após o nascimento, natimorto; ou ainda, por morte pós-neonatal. Bebês que nascem com anencefalia geralmente são cegos, surdos, inconscientes e incapazes de sentir dor. Um estudo de 2001 revelou que, entre um grupo de crianças no Texas, todos aqueles com anencefalia morreram antes de 12 meses de idade. Estima-se que anualmente cerca de 1.000 bebês nos Estados Unidos (EUA) vão nascer com anencefalia. Sendo assim, cerca de 1:4000 bebês nascidos nos EUA terão esta malformação (CDC, 2009^a).

A encefalocele é descrita como uma protrusão (bolsa ou saco) ou projeção do cérebro e das membranas que o recobrem, por meio de uma abertura no crânio. Resultando na abertura na linha média da parte superior do crânio, a área entre a testa e o nariz, ou na parte traseira (posterior) do crânio. Quando localizados na parte posterior do crânio, a encefalocele, muitas vezes está ligada a problemas no sistema nervoso, tais como: hidrocefalia, atraso no desenvolvimento, paralisia parcial ou total de membros superiores e/ou inferiores, entre outras. Nos EUA, anualmente, uma média de 375 bebês nascem com encefalocele. Logo, algo em torno de 1:10.000 bebês nascidos a cada ano neste país apresentarão encefalocele (CDC, 2009^b).

A espinha bífida pode ocorrer em qualquer lugar ao longo da espinha dorsal (coluna vertebral) se o tubo neural não se fecha em toda sua extensão, já que essa malformação se define como o fechamento incompleto ou incorreto dos arcos espinhais, provocando a exposição do tecido neural, geralmente por meio de uma protusão. A espinha dorsal que protege a medula espinhal não se forma e nem se fecha como deveria; isto muitas vezes resulta em danos à medula espinhal e nervos. Pode causar incapacidades físicas e mentais que variam de leve a grave, dependendo da extensão e localização da abertura na coluna vertebral, e da medula espinhal e nervos afetados. As três formas mais comuns de espinha bífida são mielomeningocele, meningocele e espinha bífida oculta (CDC, 2009c).

A mielomeningocele é o tipo mais grave de espinha bífida, caracterizando-se pela formação de um saco contendo fluidos que hérnia-se por meio de uma abertura na parte posterior do bebê. Parte da medula espinhal e nervos estão neste saco e geralmente estão danificados. Este tipo de malformação causa deficiência de moderada a grave, como, paralisia dos membros inferiores, deformação de membros e da coluna vertebral, disfunção vesical, intestinal, sexual e dificuldade de aprendizagem, com risco de desajuste psicossocial. Nos EUA, os gastos, por toda a vida, com cada criança nascida com espinha bífida, são estimados em aproximadamente US\$ 560.000,00 (CDC, 2009d).

A meningocele caracteriza-se pela formação de um saco contendo fluidos que hérnia-se por meio de uma abertura na parte posterior do bebê, assim como a mielomeningocele, mas se diferencia, pois no conteúdo da protusão não há medula espinhal, material nervoso. Geralmente, há pouca ou nenhuma lesão do nervo e este tipo de espinha bífida pode causar incapacidades mais leves (CDC, 2009c).

A espinha bífida oculta é o tipo mais brando, havendo uma pequena diferença na coluna vertebral, mas não ocorre abertura visível ou formação de protusão nas costas., pois as camadas da pele fecham-se normalmente. A medula espinhal e os nervos geralmente são normais. Muitas vezes, espinha bífida oculta não é descoberta até o final da infância ou na idade adulta. Este tipo de espinha bífida geralmente não causa qualquer deficiência (CDC, 2009c).

As estimativas de ocorrência de espinha bífida nos EUA no período de 1999 a 2001 foi cerca de 1.500/ano, mulheres latino americanas têm a taxa mais elevada de ter uma criança afetada pela espinha bífida em comparação com mulheres brancas não hispânicas e mulheres negras não hispânicas (CDC, 2009d).

Embora varie consideravelmente nas diversas regiões geográficas, a incidência dos DFTN, de uma maneira geral, se situa em torno de 1:1.000 nascimentos vivos (MELVIN *et al.*, 2000). O risco de recorrência em futuras gestações de um casal que teve um filho com DFTN é cerca de 25 a 50 vezes maior que o risco da população em geral, se situando entre 4 e 5% (MELVIN *et al.*, 2000; SPEER *et al.*, 1999).

No Brasil, são escassas as estimativas de DFTN (GRILLO *et al.*, 2003), mas estima-se que a taxa oscile em torno de 1,6:1.000 nascidos vivos, sendo a incidência de anencefalia em geral de 1:1600 nascidos vivos (NASSER *et al.*, 2005). Entretanto, Aguiar *et al.* (2003) encontraram uma prevalência de 4,16:1000 nascidos vivos e de 23,7:1000 nos nascido mortos, na Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais que está vinculada ao ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas).

O DFTN apresenta etiologia heterogênea e diversas descrições quanto aos mecanismos de sua gênese. A maioria dos casos é atribuída à interação entre vários genes e fatores ambientais, o que é denominado de herança multifatorial. A forma como o mecanismo genético atua ainda não está bem esclarecida, mas há fortes evidências do seu envolvimento. Estudos demonstraram que parentes de primeiro grau possuem maior risco de DFTN que os parentes mais distantes. Outra linha de evidência é a presença de DFTN em diversas síndromes genéticas, como na síndrome de Meckel-Gruber, na síndrome de Waardenburg e nas Trissomias dos cromossomos (AGUIAR, 2003).

Além de genes, diversos fatores ambientais parecem também estar envolvidos na etiologia dos DFTN. O ácido fólico é o fator de risco para o DFTN mais importante identificado até hoje (SANTOS *et al.*, 2009). A maneira como o ácido fólico está envolvido na embriogênese do tubo neural é ainda um mecanismo desconhecido, apesar de estar elucidada a importância do ácido fólico na biossíntese de purinas e pirimidinas, e, conseqüentemente, na formação do DNA e do RNA. Sabe-se que a suplementação periconcepcional durante o primeiro trimestre de gravidez tem reduzido tanto o risco de ocorrência como risco de recorrência para os DFTN em cerca de 50 a 70% (AGUIAR, 2003).

Estudos epidemiológicos e intervencionistas demonstraram uma significativa redução na incidência e na recorrência de DFTN em filhos de mulheres suplementadas com ácido fólico no período periconcepcional, em dosagens que

variaram de 0,4mg a 4 mg/ dia (MRC, 1991; LAURENCE *et al.*, 1981). Alguns estudos demonstraram que a suplementação de ácido fólico realizada durante a primeira semana de gestação, resultou em mais de 50% na prevenção na ocorrência dos DFTN (CZEIZEL *et al.*, 1992; MILUNSKY *et al.*, 1989; WELLER *et al.*, 1993); já o estudo de Medical Research Council (1991) demonstrou uma redução de 72% na recorrência dos DFTN, evidenciando a importância da suplementação periconcepcional com ácido fólico para mulheres que tiveram uma gestação com criança afetada por DFTN e àquelas sem qualquer caso dos DFTN em gestações anteriores ou história familiar.

3.5 Estratégias de intervenção para a prevenção e controle da deficiência de ácido fólico

As estratégias de intervenção para o fornecimento adequado de ácido fólico para a população, em especial para mulheres em idade fértil (não gestantes) e gestantes, são a suplementação periconcepcional de ácido e a fortificação alimentar.

A suplementação periconcepcional para prevenção de DFTN deve ser iniciada de três meses a no máximo um mês antes da concepção e até o primeiro trimestre de gestação, pois as primeiras quatro semanas de gestação são representadas pelo período crítico para o fechamento do tubo neural.

O impacto dos estudos pioneiros que evidenciaram a importância do ácido fólico para mulheres em idade fértil, visando a prevenção de DFTN, fez com que alguns países, destacando as organizações de saúde norte americanas, propusessem estratégias de saúde pública, recomendando a suplementação de ácido fólico para mulheres que tem condições de engravidar (SANTOS *et al.*, 2007; HOROVITZ *et al.*, 2005; LIMA *et al.*, 2002). Em alguns casos a recomendação de suplementação de ácido fólico é a mesma para prevenção da anemia.

O *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC, 1992), recomenda a administração diária de 0,4 mg de ácido fólico a mulheres em idade fértil, três meses antes da concepção até o primeiro trimestre da gestação, para mulheres consideradas de baixo risco (sem história prévia de DFTN) e, de 4 mg/dia, para mulheres com esse histórico visando à redução do risco de recorrência. Sendo assim, a suplementação vitamínica torna-se indispensável para mulheres com gestação anterior afetada por DFTN, já que a dose de 4 mg de ácido fólico não será

alcançada exclusivamente por fontes dietéticas (GRILLO *et al.*, 2003).

O IOM (1998) estabeleceu a IDR de 0,4 mg para mulheres adultas não gestantes e de 0,6 mg para gestantes, recomendando a associação do consumo de dieta equilibrada e rica em alimentos fonte de ácido fólico (GRILLO *et al.*, 2003). O CDC e IOM recomendam o mesmo esquema terapêutico para prevenção e tratamento da anemia.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2005), em sua publicação mais recente, elevou as IDR de ácido fólico. Sendo estas 0,4 mg/ e 0,6 mg em mulheres não gestantes e gestantes, respectivamente, conforme o proposto pelo IOM (1998).

Na assistência pré-natal, o Ministério da Saúde (2006), recomenda a suplementação com ácido fólico em dois momentos, na fase pré-concepção e a seguir após a 20^a. semana de gestação (BRASIL, 2006 e 2010). O primeiro momento acontece na avaliação periconcepcional, onde é prescrita a suplementação na dose de 5mg/dia durante 60 a 90 dias antes da concepção, ressaltando-se a indicação para mulheres com antecedentes de DFTN. E a partir da 20^a semana de gestação é indicada a suplementação de ácido fólico, associada com sulfato ferroso (em dose variável, conforme a concentração de hemoglobina), neste caso, visando à prevenção da anemia ferropriva e da anemia megaloblástica.

O Ministério da Saúde apresentou o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco (2010), no qual foi reavaliada e modificada a dose prevista para a suplementação de ácido fólico para prevenção e tratamento da anemia, passando de 5 mg/dia (BRASIL, 2006a) para 1 mg/dia (BRASIL, 2010). Logo houve uma redução na recomendação, ajustada para a ingestão máxima tolerável. No caso de gestantes com hemoglobinopatias em uso de anticonvulsivantes ou de gestação gemelar ou mulheres múltiparas com intervalo interpartal curto, o comitê recomenda a dose de 5 mg de ácido fólico/dia.

A recomendação para suplementação de ácido fólico periconcepcional se faz necessária, pois há elevada prevalência de ingestão inadequada de folato dietético em gestantes brasileiras. Mas ainda não há um consenso na dosagem de ácido fólico a ser administrada no Brasil (LIMA *et al.*, 2002). A falta de uma recomendação unificada na suplementação do ácido fólico reflete a desarticulação da diretriz pública quanto à suplementação do ácido fólico, dificultando a conduta do profissional de saúde. Apresentando impacto, principalmente, quanto à ocorrência

dos DFTN.

Além do impacto reconhecido da suplementação de ácido fólico na fase reprodutiva na prevenção dos DFTN, alguns estudos sugerem ainda que a suplementação de multivitaminas contendo ácido fólico pode associar-se com risco reduzido de pré-eclâmpsia (WEN *et al.*, 2008). O efeito sugerido é pela melhoria da função placentária, das funções endoteliais e, direta ou indiretamente pela redução dos níveis de homocisteína no sangue (GRAHAM *et al.*, 1997).

Pré-eclâmpsia é caracterizada por hipertensão e proteinúria que se desenvolvem durante a gravidez, afetando pelo menos 5% das gestações em todo o mundo (WEN *et al.*, 2008). É uma das principais causas de morbidade materna e neonatal e mortalidade. Mulheres com histórico de pré-eclâmpsia têm maior risco de doenças cardiovasculares na vida adulta (WILSON *et al.*, 2003).

Segundo Falco *et al* (2000), a hiperhomocisteinemia durante a gestação pode ser responsável por anormalidades placentárias. O tratamento com ácido fólico pode melhorar o resultado da gravidez em mulheres com anormalidades no metabolismo da homocisteína.

Em uma coorte prospectiva realizada no Canadá, no período de outubro de 2002 a dezembro de 2005, com a participação de 2.951 gestantes, detectou-se que a suplementação de multivitaminas contendo ácido fólico no segundo trimestre está associada ao risco reduzido de pré-eclâmpsia (WEN *et al.*, 2008).

Por outro lado, um estudo de coorte de base populacional, em 5.993 mulheres grávidas da Holanda, sendo β o coeficiente de regressão, descreveu que a suplementação periconcepcional de ácido fólico está associada significativamente à menor resistência vascular útero placentária em 20,7 semanas de gestação (β -0,06; IC 95% = -0,09, -0,02) e no período de 30,4 semanas gestacional (β -0,03; IC 95% = -0,06, -0,01). Quanto à pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), foram maiores em mulheres que relataram ter começado a suplementação periconcepcional de ácido fólico, e menor nas mulheres que relataram não ter usado o suplemento de ácido fólico. As diferenças foram significativamente diferentes em comparação com o grupo de referência. Contudo, os padrões de mudança de pressão arterial não diferiram significativamente entre as categorias. Os efeitos são pequenos e dentro dos limites fisiológicos e parecem não associados com o risco de doenças hipertensivas em gestações (TIMMERMANS *et al.*, 2011).

3.5.1 Esquema de suplementação de ácido fólico semanal

A WHO (2009) e o *Department of Nutrition for Health and Development* recomendam a suplementação semanal de ácido fólico e ferro, para mulheres em idade reprodutiva não gestante, em populações onde a prevalência de anemia > 20% entre as mulheres deste grupo e não há programas de fortificação alimentar. Nos casos sem dados sobre a prevalência de anemia para mulheres em idade reprodutiva, pode ser usado como um *proxy*, a prevalência de outros grupos, como mulheres grávidas (prevalência de anemia > 40%) ou crianças < 5 anos de idade.

A suplementação semanal de ácido fólico e ferro é uma nova estratégia para a prevenção dos DFTN e anemia, apresentando o objetivo de melhorar a adesão ao uso do suplemento, principalmente no período periconcepcional. O suplemento deve ser composto por 60 mg de ferro como sulfato ferroso ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e 2.8 mg de ácido fólico (0.4 mg por 7 dias) (NORSWORTHY *et al.*, 2004; NGUYEN *et al.*, 2009; WHO, 2009).

Esta diretriz se baseou em dois estudos, sendo um deles realizado no México onde as mulheres receberam 5,0 mg de ácido fólico/semana durante três meses (MARTINEZ-DE VILLARREAL, 2001). O segundo estudo foi realizado na Nova Zelândia, com a ingestão do suplemento de 2,8 mg de ácido fólico uma vez por semana durante 12 semanas, por mulheres em idade fértil, não gestantes. Ao final do período, a concentração de folato eritrocitário estava associada com um risco reduzido de ter uma criança com DFTN (NORSWORTHY *et al.*, 2004).

Nos países onde há fortificação de ácido fólico com resultado eficaz, pois nesse caso não é necessário suplementar, e nos países que não aderiram à fortificação alimentar com ferro ou o programa não foi eficaz; a suplementação semanal de ferro deve ser realizada isolada, ou seja, sem o ácido fólico no mesmo composto. A mesma conduta, de suplementação isolada de ferro, é recomendada para regiões endêmicas de malária, pois a suplementação de ácido fólico reduz a eficácia do medicamento utilizado no tratamento da malária. Além disso, nos casos confirmados de gestação, o recomendado é o fornecimento de suplementos diários de 60 mg de ferro e 0,4mg de ácido fólico (WHO, 2009).

A estratégia de suplementação semanal de ferro e ácido fólico é uma proposta interessante para garantir o *status* adequado destes micronutrientes, principalmente no período pré-gestacional, considerando que a maioria das

mulheres não é contemplada por outros programas e muitas gestações não são planejadas (WHO, 2009).

3.6 Adesão à suplementação de ácido fólico

A prevalência do uso de ácido fólico periconcepcional varia amplamente na literatura, ficando entre 0,5% e 52% em estudos realizados em vários países das Américas, Europa, Austrália e Ásia (RAY *et al.*, 2004).

O conhecimento sobre a prevalência do uso de suplemento de ácido fólico no Brasil é escasso. Segundo Mezzomo *et al* (2007) no estudo transversal de base populacional, realizado em Pelotas, Rio Grande do Sul, apresentou uma prevalência de suplemento de ácido fólico durante a gravidez de 31,8% versus 4,3% no período periconcepcional. A adesão inadequada ao uso do suplemento no período periconcepcional está relacionada ao alguns fatores, tais como: gestação não planejada, baixo nível educacional e socioeconômico, menor idade materna e a falta de um parceiro.

No Rio de Janeiro, realizaram-se dois estudos que avaliaram o consumo de ácido fólico dietético e medicamentoso em gestantes. Um destes estudos, realizado com 285 gestantes de uma maternidade pública, somente 22,4% das gestantes fizeram uso da suplementação de ácido fólico (LIMA *et al.*, 2002). Outro, realizado com 201 gestantes de um serviço de pré-natal de um hospital, mostrou prevalência do uso de 36,3% (FONSECA *et al.*, 2003).

Nos EUA, cerca de 50% (CDC, 2007) de todas as gestações não são planejadas e no Brasil as taxas são semelhantes, pois a soma das taxas de gestações registradas como não planejadas (desejada para outro momento) e indesejadas representam cerca de 45,8% das gestações (BRASIL, 2006). A gestação não planejada está relacionada com a baixa adesão a suplementação de ácido fólico da mesma forma que o planejamento reprodutivo é um determinante da qualidade da assistência pré-natal (MISHELL, 2000).

No Brasil, o principal objetivo da atenção pré-natal e puerperal é acolher a mulher desde o início da gravidez, assegurando, ao fim da gestação, o nascimento de uma criança saudável e a garantia do bem-estar materno e neonatal (BRASIL, 2006). A assistência pré-natal está incluída no Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM), no campo da reprodução que agrupa as ações no

planejamento reprodutivo, gestação, parto e puerpério (BRASIL, 2011^a).

A política de planejamento familiar tem como objetivo conscientizar as gestantes sobre os direitos sexuais/reprodutivos e subsídios de métodos contraceptivos para população por intermédio do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2005).

Sendo assim, a política de planejamento familiar deve incentivar o consumo do suplemento de ácido fólico, da mesma forma que a política de promoção ao consumo do suplemento e prevenção de DFTN deve incentivar o planejamento da gestação.

3.7 Fortificação de alimentos com ácido fólico

A *Food and Drug Administration* (FDA), em 1998, pioneiramente propôs o enriquecimento de cereais manufaturados (farinha, arroz, pães, macarrão entre outros) com ácido fólico, na concentração de 0,14 mg/100 g de produto, nos EUA.

A fortificação de alimentos com o ácido fólico foi proposta no contexto da baixa adesão ao uso periconcepcional de ácido fólico e das altas taxas de gestações não planejadas na população norte-americana e europeia; com as quais ocorreu a estabilização das prevalências dos DFTN, em vez da redução das taxas (BOTTO *et al.*, 2005).

Visando garantir a ampla cobertura da estratégia de suplementação de ácido fólico à população de gestantes, 40 países instituíram a medida da fortificação de alimentos consumidos em larga escala com ácido fólico para a prevenção da ocorrência de DFTN. Entretanto, o impacto da estratégia foi avaliado apenas em cinco países (PACHECO *et al.*, 2009).

Pesquisa realizada em 45 estados dos Estados Unidos e Washington DC constatou redução de 19% na ocorrência de DFTN após a implantação da medida. No Canadá, observou-se redução de 78% na prevalência de DFTN após o período mandatório de fortificação com ácido fólico (SANTOS & PEREIRA, 2007)

No Brasil, a ANVISA (2002) regulamentou a adição de ferro e ácido fólico às farinhas de trigo e milho, determinando, a partir de junho de 2004, que cada 100 g destas farinhas contivessem 0,15 mg de ácido fólico. Este teor é comparável ao americano e canadense (0,14 mg e 0,15 mg, respectivamente). Como estratégia para reduzir a prevalência de anemia ferropriva, no Brasil nossos alimentos também

são fortificados com ferro, de acordo com a recomendação da WHO (2001).

Não há estudos avaliando a efetividade desta medida sobre a prevalência de DFTN no Brasil, a nível populacional (HOROVITZ *et al.*, 2005). Um estudo longitudinal, utilizando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) 2000-2006 (n = 161.341) realizado em Recife não encontrou diferença estatisticamente significativa entre a prevalência dos DFTN durante os períodos de pré-fortificação (0,75:1,000 nascidos vivos) e pós-fortificação (0,51:1.000 nascidos vivos) (PACHECO *et al.*, 2009).

Alguns especialistas no Brasil têm questionado que talvez apenas a fortificação de farinhas não seja suficiente, considerando a diversidade dos hábitos alimentares regionais. A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2002-2003) mostrou uma aquisição domiciliar média de farinhas e derivados de 144 g/dia correspondendo a 270 mcg/dia de ácido fólico na região Sul em contraste com o Norte e Centro-Oeste cujas aquisições foram 70 g/dia com um aporte inferior a 100 mcg/dia de ácido fólico ao considerar a fortificação regulamentada (SANTOS & PEREIRA, 2007).

No Brasil o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) analisou seis marcas de farinha de milho (três provenientes do estado do Paraná, duas do Rio de Janeiro e uma de Minas Gerais), estando todos em conformidade com a quantidade mínima exigida por lei.

Soeiro *et al.* (2009) avaliou o ácido fólico em amostras de cinco marcas de farinha de trigo e três marcas de farinha de milho na cidade de Campinas / São Paulo: 12% e 21% das amostras de farinha de trigo e milho analisadas continham a quantidade recomendada por lei, 60% e 21% apresentaram baixos teores de ácido fólico, enquanto 28% e 58% das farinhas tinham quantidades excessivas, respectivamente. Os resultados desses estudos são de fundamental importância, mas faltam dados nacionais sobre a quantidade de ácido fólico nas farinhas e seus derivados.

3.8 Efeitos adversos do ácido fólico sintético

De acordo com as orientações do IOM (1998), a ingestão tolerável (IT) do ácido fólico é de 1 mg/dia. Deve-se ter cautela com esquemas de suplementação que excedam essa recomendação, devido a possíveis efeitos adversos (POWERS,

2006; TROEN, et al. 2007). São necessários estudos adicionais para reavaliar programas com excesso de suplementação, tal qual ocorre no Brasil (MS, 2006) que recomenda a suplementação de 5 mg de ácido fólico/dia para mulheres não gestantes e gestantes.

Nos EUA, a quantidade de ácido fólico (140 µg/100 g de farinha) para a fortificação foi determinada com a intenção de fornecer uma média de consumo adicional de 100 µg / dia, evitando o consumo diário de até 1 mg / dia em adultos. No entanto, estudos posteriores mostraram que a fortificação está fornecendo níveis de ácido fólico duas vezes mais que o planejado e recomendado (CHOUMENKOVITCH et al., 2002).

Segundo um estudo farmacoepidemiológico com gestantes usuárias dos serviços de atenção primária na cidade de Piracicaba (São Paulo), foi constatado que 47,9% das prescrições estavam acima da dose diária recomendada pela OMS, no período periconcepcional (CARMO e NITRINI, 2007).

A ingestão de quantidades elevadas de ácido fólico deve ser criteriosa, uma vez que recentes evidências têm associado o consumo excessivo de ácido fólico com efeitos adversos (POWERS, 2006; TROEN, et al.2007).

Kelly *et al* (1997) relataram o aparecimento de ácido fólico não metabolizado no soro de indivíduos jovens e idosos em resposta a um período de cinco dias de consumo de alimentos enriquecidos de ácido fólico, além da dieta normal. O ácido fólico sérico foi detectado em uma ingestão de ácido fólico < 300 mg por refeição.

Weeney *et al.* (2007), apresentam um relatório sobre os efeitos do consumo de pão fortificado com ácido fólico, em níveis comparáveis e superiores aos usados nos EUA. Antes do consumo dos alimentos fortificados, foi realizada a saturação prévia da concentração plasmática, com suplemento de 0,4 mg ácido fólico/dia durante 14 semanas. Posteriormente, homens e mulheres saudáveis, receberam diariamente duas fatias de pão enriquecido com ácido fólico em três níveis diferentes (400 mcg, 200 mcg, 100 mcg), por sete dias. A intervenção resultou no aparecimento de ácido fólico não metabolizado no soro após o consumo de 200 mg de ácido fólico em uma única fatia de pão. A concentração de ácido fólico aumentou ainda mais após a segunda fatia. Nenhum efeito foi visto em doses inferiores.

De acordo com as evidências, a ingestão de ácido fólico em alimentos fortificados e suplementos têm o potencial para impulsionar o surgimento de ácido fólico não metabolizado no plasma, e a magnitude do efeito mostra uma

dependência de dose, evidenciando também ter um efeito acumulativo de acordo com repetidas exposições (POWERS, 2007).

A preocupação quanto à ingestão excessiva de ácido fólico pela população deve ser maior principalmente nos países cujas estratégias incluem a suplementação e a fortificação de alimentos com o ácido fólico. Isso porque a forma de ácido fólico utilizada em ambas as estratégias é o composto sintético na forma de monoglutamato, sendo mais estável, rapidamente absorvido e com biodisponibilidade de 98% (IOM, 1998; UEHARA e ROSA, 2010). Por outro lado, cerca de 80% do folato presente naturalmente nos alimentos, folato dietético, estão na forma de poliglutamatos (COZZOLINO, 2007) e absorção intestinal de aproximadamente 60% (UEHARA e ROSA, 2010).

A maioria dos folatos dietéticos é instável aos vários processamentos de cocção, como: aquecimento, conserva e fervura, ocasionando perdas consideráveis desse nutriente que podem chegar até 90% (KRISHNASWAMY *et al.*, 2001; NASSER *et al.*, 2005). Cabe observar que os alimentos de origem vegetal são as principais fontes dessa vitamina, como por exemplo: brócolis, espinafre, couve, ervilhas, grãos e feijão, laranja; havendo também as fontes de origem animal: fígado bovino e gema de ovo (COZZOLINO, 2007; MELO, 2004).

A fortificação alimentar de ácido fólico associada simultaneamente à suplementação periconcepcional de ácido fólico, ainda é uma discussão no meio científico. Apesar dos benefícios comprovados da fortificação dos alimentos para redução dos DFTN e anemia, em alguns países, a fortificação universal de alimentos básicos, apresenta a possibilidade de exposição ao longo da vida a altas concentrações de ácido fólico, tanto para mulheres em idade reprodutiva, quanto para, idosos e crianças (PATRICK *et al.*, 1997).

O debate sobre a influência da suplementação e da fortificação dos alimentos na concentração de ácido fólico no plasma tem se intensificado devido a recentes teorias e descobertas sobre o aumento da presença de ácido fólico não metabolizado na circulação sistêmica, proveniente do elevado consumo do micronutriente, sugerindo riscos associados.

Os estudos têm evidenciado que a efetividade dos benefícios do consumo de altas doses de ácido fólico, apresenta limitações relacionadas à conversão do ácido fólico. A enzima diidrofolato redutase (DHFR) pode sofrer saturação com altas doses de ácido fólico, acarretando o aumento do ácido fólico não metabolizado

(pteroilmonoglutamato) no plasma (MASON *et al.*, 2007; SMITH *et al.*, 2008).

As evidências de que o consumo excessivo de ácido fólico pode ser um risco à saúde, surgiram a partir da possibilidade do risco da suplementação de ácido fólico mascarar a carência de vitamina B12, podendo ocasionar prejuízos neurológicos, tendo em vista que o ácido fólico e a vitamina B12, por meio de interações metabólicas, estão relacionados na proteção contra a anemia e declínio cognitivo (HERBERT *et al.*, 1997; REYNOLDS, 2002).

A relação entre a suplementação materna de ácido fólico e os possíveis efeitos do ácido fólico não metabolizado para o concepto deve ser investigada. Obeid *et al.* (2010) relatam ter encontrado ácido fólico não metabolizado em mais da metade das amostras de sangue do cordão umbilical de neonatos cujas mães foram suplementadas com 0,4 mg/dia de ácido fólico e moravam em um país onde estava presente a estratégia de fortificação dos alimentos. A ingestão do micronutriente durante a gestação não teve associação com o acúmulo no feto, mas apresentou relação com o acúmulo fetal das formas de folato 5-metilTHF e THF.

A exposição feminina em longo prazo a altas doses de ácido fólico sintético, proveniente da suplementação e fortificação, também tem estimulado pesquisas quanto aos efeitos na concentração de ácido fólico no leite materno. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, as lactantes foram alocadas aleatoriamente em três grupos que receberam apenas o placebo, ou [6 S]-5-metilTHF (416 mcg/d) ou o ácido fólico (400 mcg/d) durante 16 semanas. O ácido fólico não metabolizado foi detectado em 96% das amostras de leite testadas e as concentrações da proteína ligadora de folato (FBP) foram significativamente menores do que as encontradas antes da fortificação obrigatória dos alimentos com o ácido fólico, mas não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O impacto de mudanças sobre a biodisponibilidade do folato em lactentes depois da fortificação dos alimentos, requer uma maior exploração (HOUGHTON *et al.*, 2009).

Recentemente têm surgido evidências de que nutrientes específicos, tal como o ácido fólico, têm a capacidade de promover um fenótipo alergênico por mecanismos epigenéticos, por meio da expressão de genes durante o desenvolvimento precoce. Existem vários mecanismos pelos quais os suplementos de ácido fólico na gravidez e no início da vida podem influenciar o amadurecimento do sistema imunológico. O ácido fólico e outras vitaminas servem como doadores de metila durante a gravidez, induzindo a hipermetilação (supressão) de genes

reguladores em tecido de pulmão, levando ao desenvolvimento de doença alérgica das vias aéreas e a respostas alérgicas sistêmicas (JENNINGS e PRESCOTT, 2010).

Em um estudo de coorte realizado na Noruega com cerca de 32.000 gestantes e seus filhos nascidos entre 2000-2005, observou-se que a exposição ao suplemento de folato no primeiro trimestre da gravidez pode estar associada com maior risco de sibilância e infecções respiratórias até 18 meses de idade. Os resultados sugerem que a saúde respiratória no início da infância pode ser afetada por possíveis influências epigenéticas de doadores de metil na dieta materna durante a gestação (HABERG *et al.*, 2009).

Outro estudo investigou o efeito do tempo, dose e fonte de folato durante a gravidez sobre a asma infantil, usando dados de um estudo de coorte de nascimento prospectiva australiana ($n = 557$) 1998-2005. O aumento do consumo de ácido fólico e suplementação de folato, especificamente durante o terceiro trimestre de gestação (30 -34 semanas), aumenta significativamente o risco de asma na criança de 3,5 anos (RR = 1,26; IC95% = 1,08 -1,43) e asma persistente; entre 3,5 e 5,5 anos (RR = 1,32 , IC95% = 1,03 - 1,69) (WHITROW *et al.*, 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

As deficiências de micronutrientes caracterizam-se como um importante problema de saúde e nutrição entre mulheres e crianças, em função do seu impacto negativo para a saúde reprodutiva e para o desenvolvimento infantil, contribuindo para o incremento dos índices de morbidade e mortalidade no grupo. -

A relação do estado nutricional materno de folato com a ocorrência de DFTN e anemia, e seu impacto na morbi-mortalidade materno-infantil, estão bem consolidados na comunidade científica, mas, de uma forma geral, o potencial do ácido fólico para prevenir DFTN ainda não se concretizou. Apesar das evidências positivas, relacionadas à suplementação de ácido fólico periconcepcional para mulheres em idade fértil e à fortificação de produtos derivados de cereais com ácido fólico, ainda existem muitos questionamentos.

Desta forma, se faz necessário intensificar as investigações sobre a importância do ácido fólico no período reprodutivo na população brasileira, já que no país os defeitos congênitos representam a segunda causa mais frequente de mortalidade infantil. O principal contingente das mortes no primeiro ano de vida, atualmente, é representado pela mortalidade por causas neonatais e perinatais, estando os seus fatores causais intimamente associados às condições de saúde da gestante e à qualidade dos cuidados prestados durante o pré-natal (BRASIL, 2006b).

É evidente a necessidade de uma rede de tomada de decisão e planejamento em saúde, devendo ser iniciada por meio da obtenção de dados sobre o impacto dos DFTN nacionais, tais como: variáveis de ocorrência, principais malformações ocorrentes, entre outras; pois faltam dados representativos na maioria dos países assim como no Brasil.

Dados epidemiológicos traçando o perfil do DFTN no Brasil têm um papel fundamental na definição da estratégia mais adequada para redução da sua incidência nacional. Uma vez que dessa forma será feito o mapeamento nacional dos DFTN. Tal medida pode ser implantada, em caráter inicial, com a inclusão das DFTN na lista nacional de doenças de notificação compulsória, estabelecendo a prevalência dessas malformações (GRILO, 2003). Outros dados importantes a serem determinados são: o estado nutricional de ácido fólico verificado na população e as características dos grupos de risco, visando o desenvolvimento de medidas

preventivas e intervencionistas adequadas para as características populacionais.

A suplementação periconcepcional deve estar na rotina das mulheres em idade reprodutiva. Todavia, ações baseadas na suplementação devem ser criteriosas, prevenindo-se o uso excessivo e indiscriminado do suplemento, respeitando as recomendações de ingestão segura que estão em vigência. O investimento em pesquisas que proporcionem novos esquemas de suplementação seguros e de baixo custo, como o caso da suplementação semanal, pode ser visto como uma boa estratégia.

Quanto à fortificação obrigatória nacional, é de relevância a realização de uma reestruturação do programa de acordo com as recomendações da OMS para revisão dos alimentos fortificados, controle de qualidade das fortificações e avaliação efetivada dos resultados e do consumo pela população.

No âmbito nacional, reciclar o conhecimento e a prática dos profissionais da área da saúde a respeito do uso do ácido fólico se faz necessário, assim como a elaboração de uma diretriz concisa e norteadora para a suplementação de ácido fólico.

Diante do exposto, estruturar uma campanha educativa quanto à importância da suplementação de ácido fólico periconcepcional, atrelada ao planejamento reprodutivo, com assistência adequada a mulheres em idade reprodutiva e assistência pré-natal, é uma prioridade.

Práticas alimentares saudáveis devem ser estimuladas, por meio da promoção da alimentação saudável e orientando quanto ao consumo de alimentos que sejam fontes de folato. Devem ser incentivados desde os primeiros momentos de vida da criança, por meio da promoção do aleitamento materno no mínimo até dois anos de idade da criança, sendo este exclusivo até os primeiros seis meses de vida do bebê.

Sendo importante ressaltar que a suplementação periconcepcional e gestacional do ácido fólico se tornam indispensáveis, considerando também a dificuldade em se alcançar as recomendações de ingestão propostas, tendo em vista questões inerentes a biodisponibilidade.

Por fim, é essencial que novos estudos clínicos sejam realizados adicionando informações sobre os efeitos protetores da suplementação de ácido fólico, objetivando implementar estratégias eficazes e de baixo custo; assim como, estudos de coorte e caso-controle para avaliar possibilidade de efeitos colaterais com

relação às novas dosagens propostas para a suplementação de ácido fólico. É importante que sejam ampliadas as investigações do benefício e dosagem mínima de ácido fólico adequada relacionados a outras malformações congênitas como lábio leporino, fenda palatina e defeitos do septo ventricular cardíaco, assim como para outros desfechos obstétrico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, M.J.B. *et al.* Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. **J. Pediat.**, v. 79, n.2, p. 134 -129, 2003.
- ALMEIDA, Lana Carneiro; CARDOSO, Marly Augusto. Recomendações para ingestão de folato em mulheres : implicações para estratégias de saúde pública. **Cad. Saúde Pública**, vol.26, n. 11, 2010.
- ARON, Troen M. *et al.* Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women. **J. Nutr.**, v. 136, p. 189-194, 2006.
- BENOIST, B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. **Food. Nutr. Bull.**, v. 29. n. 2, p. S238–S44, 2008.
- BLACK, Robert E. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **The Lancet.**, p. 05 – 22, 2008.
- BLENCOWE, H.; COUSENS, S.; MODELL, B.; LAWN, J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Intern. J. Epidemiol.*, v. 39, p. i110–i121, 2010.
- BORGES V.T.M. *et al.* Mecanismos envolvidos na adaptação cardiocirculatória durante a gestação. **Femina**. v. 126, n. 5, p. 423-426, 1998.
- BOTTO, Lorenzo D. *et al.* International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? **BMJ**, v. 330, n.571, p. 2-6, 2005.
- BOYLES, A.B.; BILLUPS, A.V.; DEAK, K.L.; SIEGEL, D.G.; MEHLTRETTER, L.; SLIFER, S.H. Neural Tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. **Environ. Health. Perspect.**, v.114, n.10, p.1547-52, 2006.
- BRASIL.**Pré-natal e Puerpério: Atenção Qualificada e Humanizada.** Brasília, Ministério da Saúde, 2006a (Manual Técnico). Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_puerperio_2006.pdf Acesso em: 20/ 06/2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **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. Ministério da Saúde. Agência. Diário Oficial União. Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2002. Disponível em em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm. Acesso em: 01/06/2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Brasileiro de Análises e Planejamento. **Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher - PNDS 2006.** Relatório Final. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, p. 237-38, 2006b. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_pnds2006.pdf . Acesso: 10/03/2011

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da mulher**. Apresentação. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*. 2011a. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25236. Acesso em: 03/04/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da mulher**. Planejamento reprodutivo. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*. 2011b. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/cidadao/visualizar_texto.cfm?idtxt=285. Acesso em: 03/04/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: manual técnico Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, 2010. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf Acesso: 29/05/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Direitos sexuais e direitos reprodutivos**: uma prioridade do governo. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, 2005

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Saúde Brasil 2009** : uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/29_11_10_saude_brasil_web.pdf Acesso: 10/03/2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal**. 2. ed. Brasília, DF: *Ministério da Saúde*, 2009. Disponível em: http://svs.aids.gov.br/download/manuais/manual_infantil_fetal03_fim2_1.pdf. Acesso: 10/03/2011

BRASIL. **RDC n. 269, de 22 de setembro de 2005**. Aprova o regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. Ministério da Saúde. Diário Oficial União, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18828&word>. Acesso em: 01/06/2010.

CARMO, TA; NITRINI, SM. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. **Cad Saúde Pública**, v. 20, p. 1004-13, 2004.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Birth defects**: anencephaly, 2009a. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/Anencephaly.htm> Acesso em: 15/06/2010.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Birth defects**: encephalocele, 2009b. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/Encephalocele.htm> Acesso em: 15/06/2010.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Birth defects**: spina bifida, 2009c. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/facts.html> Acesso em: 15/06/2010. CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND

PREVENTION. Birth defects: spina bifida – data e statistics, 2009d. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/data.html> Acesso em: 15/06/2010.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Preconception and Interconception Health Status of Women Who Recently Gave Birth to a Live-Born Infant** --- Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 26 Reporting Areas, 2004. MMWR, v. 56, SS10, p. 1-35, 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5610a1.htm>. Acesso em: 03/04/2011.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. **MMWR Recomm Rep.**, v. 41, n. RR-14, p.1-7, 1992.

CHOUMENKOVITCH, Silvina F. et al. Folic Acid Intake from Fortification in United States Exceeds Predictions. **J. Nutr.**, v. 132, n. 9, p. 2792-2798, 2002.

COELHO, Claudia Saunders de Paiva. **Deficiência de vitamina A no binômio mãe-filho e distribuição intraplacentária de retinol**. 2003. 197 p. Tese (Doutorado em Saúde pública) - Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://teses.icict.fiocruz.br/pdf/coelhocspd.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2010.

COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutriente**. 2ª ed. São Paulo, Manole, 2007, p. 385-399.

CUNNINGHAM, F.G; MACDONALD, P.C; GANT, NF; LEVENO, K,J; GILSTRAP L.C. Maternal Adaptations to Pregnancy . In: **Williams Obstetrícia** . 19 ed. EUA: Appleton & Lange. 1993.

CZEIZEI A.E.; DUDAS I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. **N Engl J Méd.**, v. 327, p.832-5, 1992.

EHARA, Sofia Kimi e ROSA, Glorimar. Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias parágrafo sua prevenção: uma visão crítica. **Rev. Nutr.**, v.23, n.5, pp 881-894, 2010

FABIAN, Cristina; OLINTO, Maria T.A.; DIAS-DA-COSTA Juvenal S.; BAIROS, Fernanda; NÁCUL, Luis C. Prevalência de anemia e fatores associados em mulheres adultas residentes em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 23, n. 205 -1199, 2007.

FALCO, M.D.; POLLIO, F.; SCARAMELLINO, M.; PONTILLO, M.; LIETO, A.D. Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease. **Clin Exp Obstet Gynecol.**, v. 27, n. 3-4, p. 188-90, 2000.

FDA. Food and Drug Administration. **Food standards**:amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Regist.*, v. 61, p. 8781-97, 1998.

FILHO, Malaquias Batista; SOUZA, Ariani Impieri de; MIGLIOLI, Tereza Cristina, Santos, Marcela Carvalho de. Anemia e obesidade: um paradoxo da transição nutricional brasileira. **Cad Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 247-57, 2008.

FLEMING A.F. Urinary excretion of folate in pregnancy. **J. Obstet. Gynecol.** v. 79, p. 916 – 920, 1972.

FONSECA, Vania Matos; SICHIERI, Rosely; BASILIO, Luciana; RIBEIRO, Luciana

Viana da Costa. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev. bras. epidemiol.*, v.6, n.4, p. 319-327, 2003.

FREWIN, R; HENSON, A; PROVAN, D. ABC of Clinical haematology: Iron deficiency anaemia. *BMJ*, p.314-360, 1997.

FREY, Lauren; HAUSER, Alen W. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*. V. 44 Suppl 3, p.4-13, 2003.

GELINEAU-VAN WAES J.; FINNELL R.H. Genetics of neural tube defects. *Seminars in Pediatric Neurology*, v. 8, n. 3, p. 160-164, 2001.

GRAHAM, I.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. v. 277p. 1775-1781, 1997.

GRILLO, E.; SILVA, R.J.M. Defeitos do tubo neural e hidrocefalia congênita. Por que conhecer suas prevalências? *J. Pediat.*, v. 79, n. 2, p. 105, 2003.

HÅBERG, S.E.; LONDON, S.J.; STIGUM, H.; NAFSTAD, P.; NYSTAD, W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory. *Health Arch Dis Child* v. 94, p.180-184, 2009.

HERBERT, V.; BIGAQUETTE J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B-12 to any folate fortification or supplement. *Am J Clin Nutr.*, v.65, p. 572-3, 1997.

HIBBARD, Elizabeth D.; SMITHELLS, R.W. Folic acid metabolism and human embryopathy. *The Lancet.*, v. 285, p.1254, 1968.

HIRSCH S, DE LA MAZA P, BARRERA G, GATTÁS V, PETERMANN M, BUNOUT D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr.*, v. 132, p. 289-91, 2002.

HOROVITZ, D.D.G.; JUNIOR, J.C.L.; MATTOS, R.A. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad. Saud. Publ.*, v. 21, n. 4, p.1055-1064, 2005.

HOUGHTON, Lisa A.; YANG, Jimao; O'CONNOR, Deborah L. Unmetabolized folic acid and total folate concentrations in breast milk are unaffected by low-dose folate supplements. *Am J Clin Nutr.*, v.89, p. 216-220, 2009

INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **Produtos de festa junina**: amendoim, fubá de milho e leite de coco. http://www.inmetro.gov.br/consumidor/produtos/festa_Junina.asp. Acesso em: 01/06/2011.

INSTITUTE OF MEDICINE – IOM / FOOD AND NUTRITION BOARD. **Folic Acid Dietary Reference Intakes**: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: Nat. Acad. Press., p.193-305, 1998.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-3**: aquisição alimentar domiciliar *per capita*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2004.

JENNINGS, S.; PRESCOTT, S.L. Early dietary exposures and feeding practices: role in pathogenesis and prevention of allergic disease? *Postgrad Med J.*, v. 86, p.94-99, 2010
Mason, Joel B. et al A Temporal Association between Folic Acid Fortification and

an Increase in Colorectal Cancer Rates May Be Illuminating Important Biological Principles: A Hypothesis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 16, p. 1325-1329, 2007.

KELLY, P, MCPARTLIN, J, GOGGINS, M, WEIR, DG.; SCOTT, JM. Unmetabolised folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. **Am J Clin Nutr.**, v. 65, p. 1790-1795, 1997.

KIM, YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. **Mol Nutr Food Res** 2007; 51:267-92.

KRISHNASWAMY, K.; NAIR K.M. Importance of folate in human nutrition. **Br. J. Nutr.** v. 85, n. 2, p. 24-115, 2001.

LACERDA, Elisa Maria A. Deficiência de ferro no grupo materno infantil In: ACCIOLY, Elizabeth; SAUNDERS, Cláudia; LACERDA, Elisa Maria A. **Nutrição em obstetrícia e pediatria.** 2ª ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2009. p.25-37.

LANDON, M.J.; HYTTEN F.E. The excretion of folate in pregnancy. **J. Obstet. Gynaecol.** v. 78 p. 789-795, 1971.

LAURENCE K.M. et al. Double blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. **Br Med J.**, v. 282, p.1509-1511, 1981.

LIMA, H.T.; SAUNDERS, C.; RAMALHO, A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. **Rev. bras. saúde matern. infant.**, v. 2, n.3, p. 303-311, 2002.

LUMLEY, Judith; WATSON, Lyndsey; WATSON, Max; BOWER, Carol; DOWSWELL, Teresa. Suplementación periconcepcional con folato y/o multivitaminas para la prevención de los defectos del tubo neural. **Cochrane de Revisiones Sistemáticas**, n. 4, 2007. Disponível em: <http://apps.who.int/rhl/reviews/CD001056sp.pdf>. Acesso em: 05/05/2010.

MARTINEZ-DE VILLARREAL, L.E. Et al. Impact of weekly administration of folic acid on folic acid blood levels. **Salud Pública de México**, v. 43, p. 103-107, 2001.

MCLEAN, E.; DE BENOIST. B.; ALLEN, L.H. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. **Food Nutr Bull.**, v. 29, n.2, p. S38-51, 2008.

MELO, A.S.O.; ASSUNÇÃO, P.L.; GONDIM S.S.R., CARVALHO, D.F.; AMORIM, M.M.R.; BENICIO, M.H.A.; CARDOSO, MAA. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 10, n 3, p. 57-249, 2007.

MELO, G.J.O. A importância do ácido fólico para o desenvolvimento embrionário e seu papel protetor de ocorrência de gestações afetadas pelos defeitos do tubo neural. **Cad. Inter. Saúde Col. e Quest. Soc.** v. 1, n. 1, p. 1-20, 2004.

MELVIN, C.E.; GEORGE, T.M.; WORLEY, G.; FRANKLIM, A.; MACKKEY, J.; VILES, K. Genetic studies in neural tube defects. **Pediatr Neurosurg.**, v. 32, p.1-9, 2000.

METZ J. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B12 or folate deficiency does not translate into a comparable prevalence of anemia. **Food Nutr Bull.** v. 29, n. 2, p. S74-85, 2008.

MEZZOMO, Cíntia Leal Scowitz et al. Prevenção de defeitos do tubo neural: prevalência do uso da suplementação de ácido fólico e fatores associados em gestantes na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.23, n.11, p. 2716-2726, 2007.

MILUNSKY, A. et al. Multivitamin / folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. **JAMA**. v. 262, n. 20, p. 2847–2852, 1989.

MISHELL Jr DR . Prevention of unplanned pregnancy in U.S. women: Current status . **J Reprod Med.**, v. 45, n.10, p. 867 – 871, 2000.

MOORE, Keith L.; PERSAUD, T. V. N.. Embriologia básica. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, 67-82.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. **Lancet**, v.338, p. 131–137, 1991.

NASSER, C. et al. Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. **J. epilepsy Clin. Neurophysiol.**, v.11, n. 4, p. 199-203, 2005.

NELEN W.L., BLOM H.J., STEEGERS E.A., DEN HEIJER M., THOMAS C.M., ESKES T.K.. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. **Obstet Gynecol.**, v. 95, p. 519-24, 2000.

NGUYEN, Patricia et al. Steady state folate concentrations achieved with 5 compared with 1.1 mg folic acid supplementation among women of childbearing age. **Am J Clin Nutr.**, v. 89, n. 3, p. 844-852, 2009. OBEID, Rima et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. **Am J Clin Nutr.**, v. 92, n.6, p. 1416-1422, 2010.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Bibliografia sobre deficiência de micronutriente no Brasil 1990-2000**. 2A edição / Leonor Pacheco Santos. Brasília. p. 156, 2002.

OSORIO, Mônica M.. Fatores determinantes da anemia em crianças. **J. Pediatr.** , v.78, n.4, p. 269-278, 2002.

PACHECO, Sâmia Silva; BRAGA, Cynthia; SOUZA, Ariani Impieri de ; FIGUEIROA, José Natal. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. **Rev. Saúde Pública**, v.43, n.4, p. 565-571, 2009.

PADILHA, P.C.; SAUNDERS, C.; MACHADO, R.C.M.; SILVA C.L.; BULL A.; SALYY, E.O.F; ACCIOLY, E. Associação entre o estado nutricional pré-gestacional e a predição de risco de intercorrências gestacionais. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** V. 29, n 10, p. 8-511, 2007.

PATRICK, Kelly; JOSEPH, McPartlin; MICHAEL, Goggins; DONALD, Weir G.; JOHN, Scott M. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. **Am J Clin Nutr.** v. 65, p. 1790-5, 1997

POWERS, Hilary J. Folic acid under scrutiny. **Brit J Nutr.**, v. 98, p. 665-666, 2007.

RAMAKRISHNAN, U.; MANJREKAR, R.; RIVERA J.; GONZALES-COSSIO, T.; MARTORELL, R. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. **Nutr. Res.** v. 19, n. 1, p. 103-159, 1999.

RAY, Joel G.; SINGH, Gita; BURROWS, Robert F. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. **BJOG**, v.111, n. 5, p. 399-408, 2004.

- REYNOLDS, E.H. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.**, v. ;72, p. 567–671, 2002.
- SANTOS, L.M.P.; PEREIRA, M. Z.. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública**, v.23, n. 1, p. 17-24, 2007.
- SAUNDERS, Cláudia; ACCIOLY, Elizabeth; LACERDA, Elisa Maria A. **Saúde do grupo materno-infantil**. Nutrição em obstetrícia e pediatria. 2ª ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2009. p.3-24.
- SCHOLL, T.O.; HEDIGER, M.L.; SCHALL, J.I.; KHOO, C.S.; FISCHER, R.L. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 63, p. 5-520, 1996.
- SMITH, David A.; YOUNG-IN, Kim; HELGA, Refsum. Is folic acid good for everyone? **Am J Clin Nutr**, V. 87, n. 3, p. 517-533, 2008.
- SOEIRO, Bruno T.; BOEN, Taís R; WAGNER, Roger, LIMA-PALLONE, Juliana A. Physico-chemical quality and homogeneity of folic acid and iron in enriched flour using principal component analysis. **Int J Food Sci Nutr**, v. 27, p. 1-13, 2009.
- SOUZA, Ariani I; FILHO, Malaquias B.; FERREIRA, Luiz O. C. Alterações hematológicas e gravidez. **Rev bras hematol hemoter.**, v. 24, n. 1, p. 29-36, 2002.
- SPEER, M.C.; MCLONE, D.; NYE, J.; WORLEY, G.; MELVIN, E.C.; VILES, K.D. Possible interaction of genotypes at cystathionine β -synthase and Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) in neural tube defects - NTD Collaborative Group. **Clin Genet.** v. 56, p. 4-142, 1999
- STEEGERS – THEUNISSEN, R.P. Folate metabolism and neural tubes defects: a review. **J. Obstet. Ginecol. Repr. Bio.** v. 61, p. 48-39, 1995.
- SUBAR, A.F.; BLOCK, G. Use of vitamin and mineral supplements: demographics and amounts of nutrients consumed (The 1987 Health Interview Survey.). **Am. J. Epidemiol.** v.133, p. 101-1091, 1990.
- SWEENEY, MR, MCPARTLIN, J & SCOTT, J. Folic acid fortification and public health: Report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appears in serum. **BMC Public Health.**, v. 7, p. 41–47, 2007.
- TIMMERMANS, S. et al. Folic acid is positively associated with uteroplacental vascular resistance: The Generation R Study. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 21, v.1, p. 54-61, 2011.
- TROEN A.M., et al. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. **J Nutr**, v. 136, p. 94 -189, 2006.
- VITERI, F.E.; MEYERS, L.D.; PELTO, G.H.; NAEYE, R.L.; GEBRE-MEDHIN, M.; ZIEGLER, E.E.; HERRERA, M.G. Nutrición maternoinfantil en países en desarrollo. **Bol. Of. Sanit. Panam.** v. 98 n. 6, p. 98-558, 1985.
- WELLER, M.M.; SHAPIRO, S.; MITCHELL, A.A. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. **JAMA.** v. 269, n. 10, p. 1257–1261, 1993.
- WEN, Shi Wu et al. **Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia** . **Am. J. Obs. Gynec.**, v. 198, n. 1, p. 45.e1-45.e7, 2008.
- WHITROW, Melissa J. et al. **Effect of Supplemental Folic Acid in Pregnancy on**

Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study Am. J. Epidemiol., v. 170, n. 12, p. 1486-1493, 2009.

WHO. World Health Organization. **Weekly Iron-Folic Acid Supplementation (WIFS) in women of reproductive age:** its role in promoting optimal maternal and child health. Geneva: World Health Organization; 2009. WHO. World Health Organization. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva; 2001. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html Acesso em: 01/06/2011.

WHO. World Health Organization. **Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005:** WHO global database on anaemia. Geneva; 2008. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf Acesso em: 01/06/2011.

WHO. World Health Organization. **El embarazo y el aborto en la adolescência.** Informe de una reunión de la OMS. Geneva, 1975. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_583_spa.pdf. Acesso: 10/03/2011.

WHO. World Health Organization. **Making pregnancy safer:** Adolescent pregnancy. Geneva, 2011. Disponível em: http://www.who.int/making_pregnancy_safer/topics/adolescent_pregnancy/en/index.html. Acesso: 10/03/2011.

WHO. World Health Organization. **Nutrition in adolescence :** issues and challenges for the health sector : issues in adolescent health and development. Geneva, 2005

WILSON B.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. **BMJ.** V. 326, p. 845, 2003.

WRIGHT, Anthony JA ; DAINTY, Jack R.; FINGLAS, Paul M. Folic acid metabolism in human subjects revisited: potential implications for proposed mandatory folic acid fortification in the UK. **Brit J Nutr.**, v. 98, p. 667-675, 2007.

YU, C.H.K.; TEO, T.G.; ROBINSON, S. Obesity in pregnancy. **BJOG.** v. 113, p. 25-1117, 2006.