

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
NÚCLEO DE NUTRIÇÃO**

**LUIZ EDUARDO COSTA SILVA**

**ÁCIDO FÓLICO E SUA IMPORTÂNCIA NO  
DESENVOLVIMENTO DO TUBO NEURAL**

**RECIFE - PE**

**2022**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
NÚCLEO DE NUTRIÇÃO**

**ÁCIDO FÓLICO E SUA IMPORTÂNCIA NO  
DESENVOLVIMENTO DO TUBO NEURAL**

**LUIZ EDUARDO COSTA SILVA**

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial, para conclusão do curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário Brasileiro, sob a orientação da professora mestre Gleyce Kelly de Araújo Bezerra.

**RECIFE - PE  
2022**

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

S586a Silva, Luiz Eduardo Costa  
Ácido fólico e sua importância no desenvolvimento do tubo neural / Luiz  
Eduardo Costa Silva. Recife: O Autor, 2022.  
31 p.

Orientador(a): Ma. Gleyce Kelly de Araújo Bezerra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição, 2022.

Inclui Referências.

1. Má formação. 2. Folato. 3. Gestação. 4. Sistema nervoso central. I.  
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 612.39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ácido fólico
DTN	Defeito no tubo neural
PNSF	Política nacional de suplementação de ferro
USF	Unidade de saúde da família
DRIs	Dietary Reference Intakes
GH	Hormônio do crescimento
DNA	Ácido desoxirribonucleico
OMS	Organização mundial de saúde
TMB	Taxa metabólica basal
ADA	Associação dietética americana
RNA	Ácido ribonucleico
SINASC	Sistema nacional sobre nascidos vivos
MS	Ministério da saúde
EUA	Estados Unidos da América
TN	Tubo neural
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Resultados .....	18
----------------------------	----

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a minha Mãe Maria Adriana Pessoa da Costa que sempre me apoiou em tudo e que sem o seu esforço e trabalho duro durante anos não seria possível a concretização de mais esse sonho.

Ao meu pai Rivaldo Luiz que sempre prezou para que seus filhos pudessem ter a educação que ele quando mais novo não pode ter.

A minha namorada Emily Gabrielle, que também está completando sua graduação em nutrição no corrente ano e que ao longo desses quatro anos compartilhamos conhecimentos e aprendizados juntos.

A minha irmã Sabrina Costa Silva, que sempre cuidou de mim quando mais novo me ensinando sempre o caminho correto.

A minha madrastra Juliana Regina que representa uma segunda mãe para mim, sempre muito presente em várias fases da minha vida.

A Josefa Perpetua que é como uma avó para mim sempre me dando conselhos, apoiando e auxiliando quando precisei.

Agradeço também a Prof.<sup>a</sup> Gleyce Kelly por ter me orientado de forma excepcional e eficaz durante todo o período de formatação e criação do trabalho.

Aos coordenadores Josicleibson Nunes e Priscilla Maia que quando precisei no decorrer da graduação sempre foram bastante atenciosos e prestativos.

## RESUMO

O presente trabalho apresentou as influências do ácido fólico durante a gestação e as alterações fisiológicas que são fundamentais para o desenvolvimento do feto, enfatizando o desenvolvimento do tubo neural na deficiência da vitamina B9. O acompanhamento mais detalhado no período gestacional como o pré-natal acaba prevenindo diversas patologias para o feto e futuras complicações ao nascer relacionados à defeitos no tubo neural entre eles a mielomeningocele, hidrocefalia e anencefalia, alguns hábitos alimentares das gestantes depende de diversos fatores como os comportamentos, tabus, o fator cultural, socioeconômicos e psicológicos. Foi feito uma busca na literatura com nove artigos que possuíam até dez anos de publicação, com descritores: folato, gestação, sistema nervoso central, má formação, prevenção e controle malformações do sistema nervoso. O consumo adequado de folato no período pré-concepcional e durante a gestação pelo menos até os três primeiros meses reflete diretamente no número de bebês que nascem com algum tipo de DNT, apresentando diferenças de uma população para outra, devido aos distintos alimentos consumidos e formas de preparo de cada alimento, influenciando também as políticas públicas para fortificação dos alimentos de cada país.

**Palavras-chave:** má formação, gestação, folato, sistema nervoso central

## ABSTRACT

The present work presented the influences of folic acid during pregnancy and the physiological changes that are fundamental for the development of the fetus, emphasizing the development of the neural tube in vitamin B9 deficiency. More detailed monitoring in the gestational period such as prenatal care ends up preventing several pathologies for the fetus and future complications at birth related to neural tube defects, including myelomeningocele, hydrocephalus and anencephaly, some eating habits of pregnant women depend on several factors such as behaviors, taboos, cultural, socioeconomic and psychological factors. A literature search was carried out with nine articles that had up to ten years of publication, with descriptors: folate, pregnancy, central nervous system, malformations, prevention and control of nervous system malformations. Adequate consumption of folate in the preconception period and during pregnancy for at least the first three months reflects directly on the number of babies born with some type of DTN, with differences from one population to another, due to the different foods consumed and forms. preparation of each food, also influencing public policies for food fortification in each country.

**Keyword:** malformation, pregnancy, folate, central nervous system

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
2.1 Fisiologia da gestação .....	10
2.2 Cuidados nutricionais durante a gestação e desenvolvimento fetal .....	11
2.3 Relação do ácido fólico com desenvolvimento do tubo neural .....	15
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A gestação é um momento muito delicado, onde é necessário uma série de cuidados tanto com a saúde da mulher quanto com a do feto, um dos pontos mais importantes e que é preciso dar uma atenção maior a alimentação e à ingestão adequada de nutrientes. Prever situações de maior risco à deficiências nutricionais e corrigi-lás oportunamente pode trazer importantes benefícios para a saúde materna e do filho, em curto e longo prazo, bem como saúde, desenvolvimento e crescimento fetal ideais, redução dos riscos de defeitos congênitos e, ainda, redução de riscos de problemas crônicos de saúde para a mãe e seu filho (BEITUNE, et al, 2018).

O ácido fólico é uma vitamina do complexo B e tem uma ligação direta com a boa formação do tubo neural do feto. Foi encontrado em 1931 por Lucy Wills, através do extrato de levedura e mostrando ser bastante eficiente no combate a anemia macrocítica tropical em mulheres nas últimas semanas do período de gestação. A sua forma encontrada nos alimentos está como poliglutamato que é rapidamente convertido em monoglutamato antes de ser absorvido pelo corpo (MCGUIRE M, et al, 2010).

O monoglutamil folato é transportado pela veia aorta até que possa chegar ao fígado que é o principal local de estoque do AF e onde é realizado os processamentos dos compostos do AF, para em seguida seja realizada a distribuição para os tecidos e a bile, fazendo com que tenha um reaproveitamento por todo o organismo através da circulação entero-hepática. (MCGUIRE, et al, 2010)

Na forma de suplementação medicamentosa o AF é encontrada na forma de monoglutamato sendo mais estável que nos alimentos encontrados e com uma absorção superior e mais rápida fazendo com que sua absorção intestinal chegue em 98% contra 60% dos alimentos provindo da dieta. (MARTINEZ, et al, 2009). Evidências mostram que mulheres que suplementam AF entre um e três meses no período periconcepcional até o final do primeiro trimestre de gestação acabam tendo uma redução de incidência má formação do tubo neural. (MEZZOMO, 2007). 1 em cada 1000 bebês nascidos vivos predomina-se os casos de anencefalia e mielomeningocele, no Brasil estima-se que a taxa oscile em torno de 1 a 1,6/1.000 nascidos vivos (RAY JG, et al, 2005).

No ano de 2005, foi criado pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) e também foi desenvolvido o Manual Técnico de Atenção ao Pré-natal de Baixo Risco, ambos oferecem orientações sobre a

administração preventiva de AF antes do período gestacional, além da prevenção de anemias com o uso do sulfato ferroso, que deve ser feito no início da gestação. Todas essas orientações devem ser fornecidas pela enfermeira responsável pelo pré-natal da Unidade de Saúde da Família (USF), preparando as mulheres que planejam engravidar, ou que já se encontram gestantes (BRASIL, 2013).

A falta de AF também pode ocasionar infertilidade feminina, pois o AF tem uma grande importância na síntese de metilação de DNA, na prevenção, no combate da Hyperhomocysteinemia e na defesa contra radicais livres. Existe uma grande relação sobre a Hyperhomocysteinemia e complicações durante a gestação como por exemplo: pré-eclâmpsia, ruptura da placenta, retardo no crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, parto prematuro, abortos, morte fetal intrauterina e DTN, como anencefalia e espinha bífida (UEHAR, 2010)

A mulher na fase de gestação se mostra com diversas necessidades aumentadas de micro e macronutrientes que caso não sejam atendidas podem acabar levando a graves consequências para a puérpera e para o feto. Sendo assim, o principal objetivo desse estudo é abordar a importância do ácido fólico para o bom desenvolvimento do tubo neural.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Fisiologia da gestação**

O processo de construção da maternidade inicia-se muito antes da concepção do feto, a partir das primeiras identificações da mulher, a começar pela infância com aquele afeto lúdico pela sua boneca como se fosse sua filha, até a adolescência que é quando surge o desejo e o entendimento do que é ser mãe realmente, até a gravidez propriamente dita. O que contribui para esse processo também são os aspectos culturais associados ao que se espera de uma menina e uma mulher, o simples fato de ser mulher gera uma cobrança da família e até mesmo da sociedade até que ela se torne mãe (PICCININI et al., 2008).

Na gestação o ganho de peso é inevitável e na maioria das gestantes é recomendado, isso ocorre devido a múltiplas mudanças decorrentes na gestação, entre as quais se incluem o acúmulo de gordura corporal na gestante, a retenção de líquidos o desenvolvimento fetal e placentário, o aumento do tecido mamário e do útero, mas isso acaba sendo fundamental para o desenvolvimento do bebê, caso o ganho de peso seja insuficiente pode aumentar as chances de um parto prematuro

espontâneo, porém o ganho de peso de forma excessiva na mulher, principalmente as que já se encontram antes da gestação em um grau alto de obesidade, eleva suas chances de parto cesáreo. (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010)

É necessário que durante o período gestacional em especial o primeiro trimestre por ser um período decisivo para a saúde da gestante e do feto que seja realizada uma alimentação adequada, pois é neste período que ocorre o desenvolvimento e diferenciação dos diversos órgãos do feto, e uma boa alimentação pode prevenir complicações de saúde futuras nas gestantes. Assim é fundamental que as gestantes sigam as recomendações de ingestão de nutrientes conforme a Dietary Reference Intakes (DRIs), essas recomendações são essenciais para ofertar o aporte de nutrientes necessários (FREITAS et al., 2010).

Para que haja uma boa formação intrauterina é necessário reforçar os cuidados com alguns fatores externos como, por exemplo, não administrar o uso de medicamentos inadequados para a fase gestacional, não realizar o consumo de bebidas alcoólicas e abandonar o tabagismo durante esse período, esses cuidados precisam ser providenciados imediatamente no momento de descoberta da gestação, ou quando as mulheres planejam engravidar, pois essas substâncias ultrapassam a barreira placentária e quando em contato com o embrião/feto, expõe no aos seus compostos, podendo ocasionar, dentre outras complicações, teratogenicidade, embriotoxicidade e redução do fluxo sanguíneo fetal (FIORENTINI; VARGAS, 2006).

Os recém-nascidos que nasceram pequenos para a idade gestacional devido ao baixo ganho de peso da gestante pode ter alguns problemas no desenvolvimento neurológico, performance escolar a baixo do esperado, baixa estatura devido a deficiência do hormônio do crescimento (GH). Já os recém-nascidos grande para a idade gestacional, observou uma redução da sensibilidade e insulina, que pode levar o aumento do acúmulo de gordura e doenças como diabetes (FERREIRA, 2021).

## **2.2 Cuidados nutricionais durante a gestação e desenvolvimento fetal**

Analisar os hábitos alimentares das gestantes é importante pelo fato de repercutir na saúde da gestante e do feto que está em desenvolvimento. O monitoramento nutricional é um fator positivo para a prevenção da morbidade e da mortalidade das gestantes, com melhoras na saúde materno-infantil e até no pós parto. (BARGER, 2010).

Os hábitos alimentares envolvem práticas, comportamentos, tabus, fator cultural, socioeconômicos e psicológicos, o comportamento alimentar é analisado por esses fatores, por isso é importante conhecer os hábitos alimentares e a ingestão de nutrientes específicos que influenciam diretamente no bom desenvolvimento da gestação. A Organização Mundial da Saúde (OMS) vem, desde o final da década de noventa do século passado, preconizando que as recomendações alimentares para populações sejam baseadas em alimentos. (MONTENEGRO, et al, 2008).

No Brasil era necessário a criação de programas públicos que auxiliassem as mulheres gestantes com o baixo poder econômico à realizar os cuidados nutricionais necessários, então foram criadas políticas como, PNSF que é considerado uma ótima estratégia em busca de combater a carência de ferro e AF nas mães e nos recém-nascidos, mas ainda falta mais incentivos e conhecimentos a cerca da suplementação periconcepcional no Brasil (OLIVEIRA; NASCIMENTO; MOREIRA, 2014). O programa consiste na suplementação profilática de ferro para todas as crianças de seis a 24 meses de idade, gestantes ao iniciarem o pré-natal, independentemente da idade gestacional até o terceiro mês pós-parto, e na suplementação de gestantes com ácido fólico, as gestantes devem ser suplementadas com ácido fólico para a prevenção de DTN. A recomendação de ingestão é de 0,4mg de ácido fólico, todos os dias. Essa quantidade deve ser consumida pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja engravidar até a 12<sup>a</sup> semana da gestação (BRASIL, 2022).

Também foi criado em 2005 o Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A (PNSVA) que foi instituído oficialmente por meio da Portaria n.º 729, de 13 de maio de 2005, cujo objetivo é reduzir e controlar a hipovitaminose A, a mortalidade e a morbidade em crianças de 6 a 59 meses de idade, por meio da suplementação profilática medicamentosa de vitamina A. O PNSVA distribui cápsulas em duas dosagens: de 100.000 UI e de 200.000 UI, acondicionadas em frascos, contendo, cada um, 50 cápsulas gelatinosas (BRASIL, 2022). As crianças atendidas na APS constituem o público prioritário, porém no ano de 2011 a OMS passou a recomendar a suplementação com vitamina A com doses diárias ou semanais para gestantes, devido aos benefícios alcançados nesse grupo populacional, a recomendação foi reafirmada em 2013 (OMS, 2013).

Observou-se que mulheres que tiveram uma alimentação mais saudável (composto por legumes, saladas, frutas, cereais, peixe, vinho e carne não processada) se mostraram menos susceptíveis a altos níveis de ansiedade em relação com as

gestantes que consumiam o padrão da dieta ocidental que é rica em carne processada, açúcares e alimentos industrializados (BRANTSAETER, et al, 2009). No Brasil, o pré-natal tem como uma de suas ações relacionada aos hábitos alimentares o acompanhamento e o monitoramento do ganho do peso em todo o período gestacional, também é oferecido algumas orientações nutricionais direcionadas a mulheres do início da gestação até o fim da amamentação (BRASIL, 2012).

A gestação abrange uma série de pequenos e contínuos ajustes que afetam o metabolismo de todos os nutrientes, esses ajustes são individuais e dependem do estado nutricional pré-gestacional, do tamanho do feto, de determinantes genéticos e do estilo de vida da mãe. Os ajustes no metabolismo de nutrientes ocorrem desde as primeiras semanas de gestação, apesar da demanda fetal por nutrientes ocorrer principalmente durante a segunda metade da gestação (INSTITUTE OF MEDICINE 2005).

Para que exista um adequado crescimento fetal é importante lembrar que a fonte de nutrientes que o feto tem para garantir seu crescimento vem das reservas nutricionais maternas e da ingestão alimentar da gestante durante todo esse período. A intervenção nutricional tem como objetivo a proteção e a promoção da saúde da gestante e do feto. Nesta fase, a necessidade de nutrientes sofre uma influência de uma série de fatores: fisiológico, psicológico e anatômico. As modificações que ocorrem no organismo não refletem unicamente na necessidade de energia, mas também de macronutrientes. Uma dieta balanceada interfere diretamente no ganho de peso e no adequado desenvolvimento fetal (BRASIL, 2012)

Há um aumento nas exigências energéticas por conta do aumento da taxa metabólica basal (TMB), que suporta o custo energético do crescimento e desenvolvimento dos produtos da concepção, dos ajustes fisiológicos e atividade física materna (SAUNDERS; BESSA, 2002).

O requerimento energético materno é maior no 2º e 3º trimestre da gestação, fase em que ocorre hiperplasia e hipertrofia celular do feto e deposição de reserva materna. Em estudos com animais prenhes é possível identificar uma ingestão alimentar superior ao período pré-gestacional na segunda metade da gestação em resposta ao aumento da demanda energética dessa fase, em países desenvolvidos, foi observado que as mulheres grávidas apresentam ingestão calórica de 60 a 80% acima das recomendações para mulheres não grávidas (MCGANITY, et al, 2003)

O balanço energético positivo na gestação implica aumento no ganho de peso

corporal materno em função do peso do feto e da placenta, hipertrofia do útero e de reserva adicional de gordura própria da gestação a fim de garantir substrato para o período de lactação, quando ocorre maior demanda energética para produção do leite (LUZ, GRIGGIO, 1992)

A OMS estabeleceu que o requerimento protéico da gestante deve proporcionar um ganho de peso corporal materno de 12,5 kg e peso ao nascer do bebê de 3,3 kg. Segundo os dados da OMS, isso significa o consumo adicional de 6g de proteína por dia durante as 40 semanas gestacionais, ou ainda, 1,2g, 6,1g, 10,7g no 1°, 2° e 3° trimestre respectivamente, considerando que, a partir do segundo trimestre, ocorre a maior retenção proteica decorrente da hipertrofia dos tecidos maternos e do feto. Deste modo a OMS recomenda que a necessidade proteica da mulher grávida deve ser estimada em 0,91g/kg/dia, acrescida de 6g ao dia. (FRAGA, et al, 2003).

A distribuição de carboidratos de dieta para gestante, em relação ao conteúdo energético total, é igual àquela recomendada para o indivíduo sadio, ou seja, deve ficar em torno de 50 a 60% do valor energético total (PERUCHI; NAVARRO, 2017). Estudos mostram que a própria gestação pode induzir um estado diabetogênico. Sendo assim vale considerar a recomendação do Ministério da Saúde e da ADA que diz que deverá ser desencorajado o consumo de hidratos de carbono simples em função das alterações no metabolismo desses nutrientes durante a gravidez descreve a importância do consumo de 20 a 35 g de fibras no controle de nível glicêmico na gestação. (SAUNDERS; BESSA, 2002)

A ingestão de gorduras durante a gestação tem um impacto direto no desfecho e durante a gestação e lactação modula o crescimento, desenvolvimento e saúde dos filhos. A gravidez embora seja um período que represente um aumento da demanda energética materna, não há evidências que apoiem uma ingestão dietética de lipídios diferente, expressa em porcentagem de energia, pelas gestantes e lactantes quando comparadas às recomendações para mulheres que não estão nas mesmas condições; nem para uma modificação dietética na composição de ácidos graxos por gestantes e lactantes em relação à ingestão recomendada de gorduras saturadas, trans, monoinsaturadas (Monounsaturated fatty acids ou MUFA) e poli-insaturadas 26 (Polyunsaturated fatty acids ou PUFA) para população geral, exceto quanto ao consumo de ômega 3 ( $\alpha$ -ácido linolênico ou ALA) e seus derivados, em particular o ácido docosahexaenóico, considerado um ácido graxo poli-insaturado de cadeia muito longa (long chain polyunsaturated fatty acids ou LC-PUFA) (SILVA, 2018).

### **2.3 Relação do ácido fólico com desenvolvimento do tubo neural**

O ácido fólico ou vitamina B9 está presente em diversos grupos de alimentos e é classificado como hidrossolúvel, pois tem afinidade com água, fazendo assim com que a sua boa absorção esteja diretamente ligada com a ingestão de líquidos. A vitamina B9 é facilmente volátil quando entra em contato por muito tempo com o oxigênio ou em elevadas temperaturas, o que dificulta a ingestão adequada de ácido fólico pela gestante apenas por meio da alimentação (ESPOLADOR et al., 2015).

Os baixos níveis séricos de ácido fólico estão relacionados a uma ingestão insuficiente na dieta, tabagismo, diabetes, uso de alguns tipos de medicamentos como anticonvulsivos, anticoncepcionais de uso oral. São boas fontes de B9 os vegetais como espinafre, aspargo, couve, brócolis, salsinha, beterraba e couve de Bruxelas, leguminosas como feijões, amendoim, soja amendoim e lentilha, os vegetais quando feitos a vapor apresentam uma maior quantidade de B9 quando cozidos a vapor se comparados aos cozidos na água, pois o folato se perde mais facilmente por estar completamente imersos na água (WILSON , 2007).

O folato interfere diretamente com o aumento do volume dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta e do feto. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e dos ácidos nucleicos, DNA e RNA. Outro importante papel é na produção e manutenção de novas células, maturação e formação de glóbulos vermelhos e brancos na medula óssea. Sendo fundamental a presença na quantidade adequada de B9 para que a divisão celular e síntese proteica possa de desenvolver bem (PAGANOTTO, 2014).

Um dos resultados da deficiência de ácido fólico é a anemia megaloblástica que também pode resultar da deficiência de B12, ambos interferem na maturação normal de todas as linhagens medulares, principalmente na produção de eritrócitos, causando assim defeito na síntese de DNA, que afeta as células de renovação rápida, resultando numa menor oxigenação dos tecidos e o que pode levar a um crescimento inadequado do feto. No útero, o feto requer uma quantidade suficiente de vitamina B12 e B9 para um desenvolvimento saudável. O fornecimento dessa vitamina essencial ao bebê é totalmente dependente da alimentação e suplementação da mãe. A anemia é uma condição costumeira durante a gestação, especialmente entre o segundo e o terceiro trimestre de gestação, pois há uma redução da quantidade de hemoglobina no sangue e um aumento das necessidades de ferro para que o feto possa se desenvolver bem (NAVARRO; PAZ, 2006).

A deficiência de ácido fólico em mulheres na idade reprodutiva pode provocar defeitos no fechamento do tubo neural, o que pode acarretar em incapacidades crônicas graves e morte. Um dos métodos para a prevenção é o uso da suplementação desde o período periconcepcional já que o fechamento do tubo neural ocorre nas primeiras quatro semanas após a concepção. Quando esse tubo não consegue completar a neurulação ou envoltórios devido a deficiência de folato, ocorre o defeito que, dependendo do tipo de falha e do local acometido, pode originar doenças que causam morte ou sequelas graves nos recém nascidos, sendo as mais frequentes a mielomeningocele, hidrocefalia e anencefalia, uma vez que o folato é essencial para suprir as necessidades do feto em formação em períodos de constante renovação celular como na gestação, decorrente da intensa atividade do sistema hematopoético para o crescimento do feto e desenvolvimento do sistema nervoso (ESPOLADOR, et al, 2015).

O tubo neural se origina a partir de células da ectoderme que se multiplicam na superfície da gástrula, na região dorsal do embrião, o tubo neural se transforma em cérebro e medula espinhal a partir do dia 18 a 26, período em que muitas mulheres ainda desconhecem o estado de gravidez, o recomendado segundo a Organização Mundial de Saúde é que a mulher que esteja em período fértil e pretenda engravidar deve ingerir uma quantidade adequada de folato pelo menos um mês antes da gestação (JOHNSON , 2000).

Em 2003, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o Atlas Mundial de Defeitos Congênitos, que consolidou dados mundiais (WHO, 2003). Dos 41 países com dados analisados de 1993 a 1998, o Brasil apareceu em 4o lugar entre aqueles com maior incidência de anencefalia e espinha bífida, apenas atrás do México, Chile e Paraguai. Devido a este cenário, a suplementação medicamentosa com ácido fólico no período periconcepcional tem sido recomendada desde a década de 90. Levando em consideração a baixa aderência à suplementação medicamentosa, o governo brasileiro estabeleceu a fortificação compulsória das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, efetivamente implementada no país a partir junho de 2004 com o intuito de diminuir a prevalência de anemia materna e defeitos do tubo neural (ANVISA, 2002).

Estudo realizado no Brasil com dados do sistema de informação sobre nascidos vivos (SINASC) também mostrou efeitos positivos da fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico na prevalência de espinha bífida na maior parte dos estados

brasileiros (ORIOLI, et al, 2011). Resultados similares também têm sido constatados na América do Sul, onde se estima uma redução global de cerca de 47% (LÓPEZ CAMELO, 2010).

Um dos métodos para combater a deficiência de folato sérico é uma alimentação rica em alimentos fontes de AF como: feijão preto, quiabo, levedo de cerveja, espinafre, amendoim, fígado, beterraba, aspargos, semente de girassol, pão francês e outros. A alimentação deve ser combinada com a suplementação já que a biodisponibilidade do AF dietético para a absorção intestinal é de 60%, enquanto para o AF dos suplementos ou alimentos enriquecidos é de 98%. Essa diferença resulta em controvérsias quanto às estratégias para recuperação e prevenção da deficiência deste ácido, que por sua vez estaria associada à diferentes situações patológicas como DTN (MCGUIRE, 2010)

A redução significativa na prevalência de defeitos do tubo neural após a fortificação prevaleceu entre as mães que realizaram sete consultas ou mais de pré-natal sugere início precoce do pré-natal e suplementação medicamentosa com ácido fólico no primeiro trimestre da gestação. Experiências mostram que a fortificação das farinhas é uma estratégia confiável e segura para a redução de defeitos do tubo neural, pois aumenta a ingestão das vitaminas e minerais por parte da população. Contudo, ao lado dos efeitos benéficos, investigações realizadas na última década também têm sugerido que a ingestão excessiva de ácido fólico sintético possa associar-se à deficiência de vitamina B12, carcinogênese colorretal, abortamentos de repetição e nascimentos múltiplos (CRIDER, et al, 2011).

Propõe-se que vários genes estejam envolvidos no fechamento do tubo neural. Alguns desses genes podem conferir um forte componente genético, enquanto outros podem produzir apenas um pequeno efeito ou interagir com outros genes. Os genes mais estudados são aqueles associados com o metabolismo do ácido fólico, como o 5,10 metileno-tetra-hidrofolato-redutase (RICHTER, et al, 2001).

Além de genes, diversos fatores ambientais parecem também envolvidos na etiologia dos DTN. A deficiência de ácido fólico é o fator de risco para os DTN mais importante identificado até hoje. O exato mecanismo como o ácido fólico está envolvido na embriogênese do tubo neural é ainda desconhecido. Sabe-se que a suplementação pelo menos um mês antes da concepção até os três primeiros meses de gravidez tem reduzido tanto o risco de ocorrência como risco de recorrência para os DTN em até 70% (KRISHNASWAMY, et al, 2001).

As recomendações nutricionais da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde do Brasil (MS) são de no mínimo 400µg (0,4mg), diariamente, por pelo menos 30 dias antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação para prevenção de DTN (BRASIL, 2013; OMS 2013). Para as mulheres que possuem algum antecedentes de malformações congênitas na família o Ministério da Saúde recomenda a dose de 5 mg/dia a fim de reduzir o risco de recorrência de malformação (BRASIL, 2012).

Com relação aos fatores associados ao uso do ácido fólico na gestação, alguns estudos sugerem que mulheres mais jovens, com baixa escolaridade e menor nível socioeconômico, múltiparas, que relataram número de consultas de pré-natal inferior a sete e que não planejam a gravidez são as que utilizam em menor proporção o suplemento de ácido fólico (MARQUI, et al, 2014). Um estudo realizado no Rio Grande do Sul com 2.685 puérperas, mostrou que a prevalência de suplementação de ácido fólico variou de 9,9% entre aquelas que realizaram de uma a três consultas durante todo o pré-natal a 74,5% entre aquelas que tinham 12 anos ou mais de escolaridade, isso reforça que a suplementação de ácido fólico está diretamente ligado ao número de consultas no pré-natal (LINHARES, 2016).

### **3. MÉTODOS**

Para a realização das pesquisas foram utilizados artigos encontrados nas bibliotecas virtuais Scielo e Pubmed, como critérios de inclusão, a busca foi feita priorizando-se os artigos científicos publicados nos últimos dez anos, porém, quando necessário, foram também utilizadas citações clássicas de periódicos mais antigos. Para a escolha dos artigos foram selecionados principalmente os que possuíam títulos e resumos que tratavam de assuntos sobre a gestação, desenvolvimento do tubo neural e ácido fólico, nos idiomas português e inglês.

Ao utilizar os descritores folato, gestação, sistema nervoso central, má formação, tubo neural foram encontrados no total 2.260 artigos, sendo 308 na biblioteca virtual Pubmed e 1.952 na biblioteca virtual Scielo, destes foram selecionados 9 artigos para a composição do trabalho.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo para compor os resultados foram selecionados 9 artigos que trataram o tema defeitos no tubo neural e a relação com AF.

**Quadro 1: RESULTADOS**

Autor e Ano	Objetivos	Metodologia	Principais resultados	Conclusão
RAVI KS, et al, 2021	Abordar outras possíveis causas que levam a defeitos do tubo neural além do ácido fólico, porém enfatizando que a suplementação com folato é a melhor prevenção das DNTs na atualidade.	Foram utilizados estudos de 1979 à 2021, que abordavam temas relacionados a defeitos no tubo neural entre eles: revisões sistemáticas, revistas anatômicas e relatos de caso.	Os defeitos do tubo neural (NTDs) estão afetando aproximadamente 1 em cada 1000 gestações globalmente e são o segundo grupo mais comum de deformidades congênitas após defeitos cardíacos congênitos. Aproximadamente 75% dos defeitos do tubo neural é possível de ser prevenido no pré-natal se as mães em potencial puderem suplementar com ácido fólico. Uma dose diária de 0,4 mg de ácido fólico deve ser dada a todas essas mulheres. Uma dose de 4 mg de ácido fólico por dia deve ser iniciada em todas as gestações de alto risco ou com histórico na família de DNTs um mês antes da concepção e deve ser continuada até a décima segunda semana de concepção.	O estudo traz a recomendação de AF para as mulheres que pretendem engravidar sendo 0,4 mg para as mulheres em geral e 10 vezes mais para mulheres que apresentam histórico familiar de DTNs
WILSON, et al, 2021	Relacionar o uso de ácido fólico e multivitamínico durante a gestação com a prevenção de defeitos congênitos sensíveis ao folato.	Esta é uma avaliação sobre a melhoria da qualidade de prevenção e está focada no uso adequado da ácido fólico para suplementação a fim de evitar defeitos congênitos sensíveis ao folato, As pesquisas de literatura atualizadas foram concluídas regularmente até agosto de 2021 e incorporadas nesta revisão	A Pesquisa Canadense de Saúde em 2011 identificou que < 1% dos canadenses tinham deficiência de folato (folato < 305 nmol/L), 40% tinham altas concentrações de folato (folato > 1360 nmol/L) e para mulheres em idade reprodutiva, 22% ficaram abaixo do valor ideal de redução do risco de DNT (folato < 906 nmol/L), Em 2015, foi identificada uma mudança para maiores concentrações de folato na população, resultado positivo para a prevenção de defeitos congênitos sensíveis ao folato como DTNs. A faixa de prevalência de DTNs no Canadá é 5,66 por 10.000 nascimentos enquanto nos EUA variam de 3,0 a 6,3 por 10.000 nascimentos, dependendo de fatores raciais e socioeconômicos, onde a identificação de interações genéticas de folato, por meio de estudos de perfil transcrito, permitiria maior identificação e gerenciamento de	. Estudos de caso, destacaram que tanto a fortificação dos alimentos com ácido fólico, quanto a combinação de ácido fólico em suplementos multivitamínicos mostraram resultados significativos com relação a diminuição das frequências de anomalias congênitas sensíveis ao folato.

			deficiências genéticas de folato	
SILVA, et al, 2019	Verificar o possível efeito protetor do ácido fólico na prevenção da ocorrência das fissuras labiopalatinas não sindrômicas (FLPNS)	O estudo foi conduzido como uma revisão integrativa do uso do ácido fólico na prevenção de fissuras labiopalatinas.	O estudo mostra que uso do ácido fólico no período periconcepcional vem sendo recomendado e bem estabelecido para prevenir a ocorrência de defeitos do tubo neural e anomalias congênitas nas quais o ácido fólico tem efeito protetor incluindo-se a prevenção da ocorrência de fissuras labiopalatinas não sindrômicas. Os defeitos no tubo neural (DTN) e as fissuras labiopalatinas ocorrem em períodos embriologicamente semelhantes, além disso, o desenvolvimento das estruturas faciais se dá a partir de células oriundas da crista neural, originárias do fechamento do tubo neural.	Portanto é importante enfatizar a importância de começar a suplementação de AF antes da concepção do feto, a fim de evitar não só os DTN mas também as fissuras labiopalatinas.
Shona Cawley, et al, 2018	examinar a relação entre o tempo e a duração da suplementação da FA nos níveis de soro e folato materno entre as mulheres que se apresentam para o pré-natal no início da gravidez.	Foram analisadas amostras de sangue materno para RBC e folato de soro, os detalhes clínicos, de suplementação do AF e do folato dietético foram informatizados na primeira consulta pré-natal.	502 mulheres gestantes participaram da pesquisa onde todas tiveram os níveis séricos de folato medidos, destas, 458 mulheres preencheram o questionário detalhado de suplementação do ácido fólico, Das 502 mulheres, 493 (98,2%) relataram ter receita para suplementar com AF durante a gravidez. Das 493 mulheres, 447 mulheres relataram o cumprimento de 93,9% da suplementação relatando a ingestão diária de AF, nenhuma gravidez foi complicada por algum DTN. Em uma análise baseada na semana de início da suplementação com o ácido fólico em relação à concepção, foi descoberto que as mulheres que iniciaram a suplementação de AF durante a gravidez geralmente iniciaram a suplementação pouco antes ou depois do fechamento do tubo neural e, portanto, essa suplementação, particularmente se iniciada após a concepção, era improvável de ser eficaz na prevenção da DTNs,	Foi observado que a maioria das mulheres entrevistadas tinham receitas para suplementar com AF e 93,9% delas relataram está fazendo uso diário da suplementação, também foi visto que geralmente as gestantes começaram a usar a suplementação um pouco antes do fechamento do tubo neural, porém nenhuma gravidez apresentou DTN.

Dessie MA, et al, 2017	Avaliar o uso de ácido fólico e fatores associados à prevenção de DTNs em gestantes na Etiópia	O estudo transversal baseado em instituições foi realizado em 417 gestantes sistematicamente e amostradas e consentidas que visitaram a Faculdade de Medicina do Hospital Adama para assistência pré-natal entre agosto e novembro de 2014. Foi utilizado questionário pré-testado para coleta de características sociodemográficas, obstétricas e uso de ácido fólico das mulheres.	Na faculdade de medicina do hospital Adama, foram abordadas 422 gestantes no período de agosto a novembro de 2014, desse total 417 mulheres estavam dispostas a preencher o questionário da pesquisa. O ácido fólico foi prescrito para 54,9% das mulheres gestantes, dessas mulheres 77,3% tomavam ácido fólico diariamente, 10,9% esqueciam de 1 a 2 vezes por semana, 6,6% interromperam e 5,2% nunca tomaram o suplemento, Mas apenas 8 dos usuários tomaram ácido fólico em um período de proteção contra o DTN. Isso faz com que o usuário total de suplemento de ácido fólico para prevenção de DTN na Etiópia seja de 1,92%, a Etiópia é um dos países em desenvolvimento onde a incidência de DTNs é altamente prevalente e onde 1/3 das mulheres foram afetadas pela deficiência de folato.	A má ingestão de ácido fólico entre as mulheres etíopes pode ser resultado de baixa recomendação dos formuladores de políticas, menos prescrição e recomendações dos profissionais de saúde e falta de conscientização sobre suplementos de ácido fólico, sua importância e o tempo recomendado entre as mulheres.
WILSON, R.D., et al, 2015	Fornecer informações atualizadas sobre o uso pré e pós-concepção de ácido fólico oral com ou sem suplemento multivitamínico/micronutriente para a prevenção de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas	. Os resultados foram restritos a revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados/ensaaios clínicos controlados e estudos observacionais publicados em inglês de 1985 a junho de 2014	uma das mais relevantes e citadas participações do ácido fólico na embriogênese é sua importância para o fechamento do tubo neural (TN). A ingestão da vitamina B9 deve ser iniciada um mês antes da concepção até os três primeiros três meses da mesma, pois é neste período que ocorre a formação e o fechamento do TN de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos. Estudos feitos no Canadá, também relatam esta importância. Por exemplo, para mulheres e seus parceiros com histórico familiar de baixo risco de desenvolvimento de DTN, recomenda-se a ingestão diária de 0,4 mg (400µg) de ácido fólico de dois a três meses antes da concepção, continuando durante toda a gestação, se estendendo até 6 semanas após o parto ou ao longo do período de amamentação.	Wilson enfatiza a importância da suplementação com AF para as mulheres e parceiros que tenham históricos familiares de DTN se estendendo para até o final da gestação podendo se prolongar até 6 semanas pós parto.

REN AG,201 5	Fornecer informações relacionadas ao ácido fólico e os defeitos no tubo neural(DTN) na população chinesa	Trata-se de uma revisão bibliográfica a qual utilizam estudos que associam a deficiência do ácido fólico com os DTN, os artigos escolhidos foram entre os anos de 1989 à 2014.	A dieta típica do norte da China onde há uma maior prevalencia de DTN é caracterizada por baixas quantidades de frutas e vegetais frescos; isso resulta em folato sanguíneo baixo. Uma investigação entre mulheres da população rural de Shanxi que planejavam engravidar mostrou que Praticamente todas (99%) das mulheres tiveram um nível de ingestão abaixo de 320 µg/d, a necessidade média estimada para mulheres não grávidas, e apenas 1% e 7% das mulheres consumiram 75% e 50%, respectivamente, Para resolver esse problema, o governo chinês lançou um programa que fornece suplementos de ácido fólico, gratuitamente, a todas as mulheres com registro familiar rural que planejam engravidar. Em 2011, a prevalência perinatal (28 semanas gestacionais a 4 semanas de vida) de DTNs diminuiu 22,4% nas áreas rurais em comparação com 2009.	Pode-se concluir que devido a dieta pobre em alimentos fresco resultou em praticamente todas as mulheres do norte da china com folato sério baixo, porém com o programa de suplementação o do governo hou uma melhora significativa dos niveis de folato no sangue.
PACH ÓN H. et al, 2013	Avaliar o impacto da fortificação do ácido fólico da farinha na prevalência de defeitos do tubo neural (DTN).	Trata-se de uma revisão sistêmica que incluiu revistas científicas inglesas e espanholas entre janeiro de 2000 e dezembro de 2011. As bases de dados utilizadas incluíram: MEDLINE/PubMed, Scopus, OvidSP e Literatura latino-americana e caribenha de Ciências da Saúde (LILACS)	A fortificação alimentar obrigatória com ácido fólico provou ser uma maneira econômica de fornecer esse nutriente crítico durante o período periconcepção e reduzir o número de crianças afetadas. De acordo com a revisão atual, a maior redução da DTN após a fortificação dos alimentos foi observada na Costa Rica. Este país não só fortifica a farinha de trigo, mas também a farinha de milho, o leite de vaca e o arroz. Outros países apresentaram reduções de DTN de cerca de 50% e reduções similares na espinha bífida e anencefalia.	A fortificação dos alimentos com AF se mostrou uma saída muito eficiente para reduzir os índices de incidencias de DNT nos fetos de forma econômica e inteligente.

Imbard A, et al, 2013	O objetivo deste artigo é rever o papel do metabolismo da metilação no aparecimento de defeitos do tubo neural.	Trata-se de um artigo de revisão de literatura publicado no ano de 2013, que utiliza pesquisas que abordam o tema do ácido fólico e o tubo neural, ao todo foram utilizados para compor esse estudo 275 artigos científicos.	Existem três abordagens em potencial para a entrega de ácido fólico à população em geral: melhoria dos hábitos alimentares, fortificação dos alimentos e uso de suplementos. Em 1992, o CDC recomendou o uso de suplementação periconcepção de AF de 4 mg por dia para mulheres de alto risco e 0,4 mg/dia para todas as outras. Seguindo essas recomendações, foi observado um declínio na prevalência de DTN nos EUA. Inúmeros estudos têm avaliado a prevalência de DTNs antes e depois da fortificação alimentar, e os resultados na sua maioria deles apresentam uma diminuição entre 10% e 80% na prevalência total de DTN.	O estudo enfatiza as melhores formas de fornecer o AF com o objetivo de prevenir os DTN, mostrando resultados positivos após programas de fortificações e suplementação o governamentais nos EUA.
-----------------------	---	--	---	---

Diversos estudos quando se fala da dose ideal para prevenir o aparecimento de defeitos no tubo neural concordam que deve ser utilizada na suplementação durante o período pré-concepcional e pelo menos no primeiro trimestre da gestação. É recomendado pela OMS, pelo Ministério da Saúde e outros estudos (BRASIL, 2013; BURDGE; LILLYCROP, 2012; HOYO et al., 2011; ULRICH; POTTER, 2006), a dose de 400 microgramas ou 0,4 mg diários com a finalidade de evitar complicações de malformação no tubo neural como: mielomeningocele, hidrocefalia e anencefalia, baixo peso ao nascer e anemia durante a gestação. Esse estudos concordam com Ravi KS que fala em seu estudo publicado em 2021 que a dose recomendada para as mulheres que não apresentam em seu histórico familiar casos de defeitos no tubo neural é de 0,4 mg por dia, já para as mulheres que tem casos de DTNs dentro da família a recomendação de AF é 10 vezes maior sendo de 4 mg por dia, mas afirma também que existe vários fatores que podem levar ao desenvolvimento de DTNs entre eles o consumo inadequado de AF e os fatores genéticos (KINSMAN; JOHNSON, 2016).

Foi observado em estudos realizados por Mezzonmo que a suplementação de doses diárias superiores a 5mg de AF reduz de 75% a 91% a incidência de defeitos do tubo neural dependendo da quantidade sérica basal de AF e da idade da mulher, contra 23% e 66% com o uso de 0,4 a 0,8, mg e 7% a 23% de AF vindo somente da alimentação, mostrando que muitas vezes apenas a alimentação não é suficiente para

suprir a necessidade da gestante, pois a biodisponibilidade da vitamina pode variar de acordo com a preparação dos alimentos. Sendo assim observando uma relação direta entre a dose utilizada e o efeito protetor para os DTN. (MEZZONMO, 2007).

Estudos e pesquisas voltadas a analisar o efeito da fortificação dos alimentos em diversos países como medidas preventivas no combates aos defeitos no tubo neural mostram que, essa medida adotada por varios países pelo mundo tem se mostrado muito efetiva diminuindo o percentual de bebês que nascem com DTNs, já que essa fortificação ocorre nos alimentos que a população de determinado país mais consome como: farinha de trigo, farinha de milho, leite de vaca e o arroz. No Brasil a baixa aderencia da suplementação medicamentosa levou ao governo do país a implementar a fortificação de forma imediata das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico, efetivamente implementada no país a partir junho de 2004 com o intuito de diminuir a prevalência de anemia materna e DNTs (CRIDER, et al, 2011; ANVISA, 2002).

Estudo realizado por Pachón em 2013 que tinha como objetivo avaliar o impacto da fortificação do ácido fólico da farinha na prevalência de defeitos do tubo neural, mostrou que a fortificação se tornou uma saída economica e eficiente no combate aos defeitos no tubo neural, apontando os efeitos dessa fortificação na Costa Rica que foi considerado o país que mais reduziu o número de crianças que nasceram com DNT, o que concorda e está de acordo com os estudos mencionados anteriormente mostrando-se ser uma medida efetiva utilizada por diversos países do mundo (PACHÓN. et al, 2013).

Sabe-se que a maioria das mulheres em idade fértil não apresenta dieta com quantidade suficiente de folato ou ácido fólico sintético para proteger suas gestações de eventos adversos como DNTs. Igualmente, a biodisponibilidade do folato pode ser afetada por vários fatores, incluindo a forma como este é preparado devido o AF ser hidrósolúvel sendo assim se ligando facilmente a molécula da água nas preparações cozidas imersas na água e também fatores locais. A biodisponibilidade do ácido fólico sintético parece ser substancialmente superior à biodisponibilidade do folato de alimentos naturais. Assim, para obter a quantidade diária recomendada de ácido fólico, a maioria das mulheres terá de mudar seus hábitos alimentares, muitas vezes, incompatível com o estilo de vida e cotidiano da mulher moderna evitando tabagismo e o consumo de álcool em excesso. (MOREIRA; FONSECA, 2013).

O estudo realizado na China por Liu J. e outros autores em 2015 buscou entender o motivo das mulheres do norte da china apresentarem um elevado número de casos de DTNs, e chegou-se a conclusão de que as mulheres daquela região possuía uma dieta baixa em quantidades de frutas e vegetais frescos resultando em baixo folato sanguíneo, o que fez com que 99% das mulheres avaliadas apresentassem um consumo abaixo do recomendado, o governo chinês como saída lançou um programa que fornece suplementos de ácido fólico, gratuitamente, a todas as mulheres com registro familiar rural que planejam engravidar diminuindo em 2 anos em 22,4% o número de DNTs, mostrando que a suplementação por apresentar uma melhor biodisponibilidade pode ser considerada uma medida alternativa eficiente no combate aos defeitos na formação do tubo neural (LIU, et al, 2015).

Um estudo realizado no Rio Grande do Sul com 2.685 puérperas, mostrou que a prevalência de suplementação de ácido fólico variou de 9,9% entre aquelas que realizaram de uma a três consultas durante todo o pré-natal a 74,5% entre aquelas que tinham 12 anos ou mais de escolaridade, isso reforça que a suplementação de ácido fólico está diretamente ligado ao número de consultas no pré-natal (LINHARES, 2016). Na Etiópia o estudo realizado na faculdade de medicina do Abama mostrou que entre as mulheres etíopes gestantes menos de 2% tomavam AF de maneira preventiva ou seja no período pré-concepcional, o que está diretamente ligado ao elevado índice de bebês que nascem com algum tipo de DTN e o número de mulheres que são atingidas com a deficiência de folato que gira em torno de 1/3 das gestantes do país, esses dados mostram ser reflexos da falta de acompanhamento médico e nutricional, do baixo nível de escolaridade da população, e conseqüentemente do desconhecimento da importância do ácido fólico para o bom desenvolvimento fetal (DESSIE, et al, 2017).

O nutricionista tem um papel fundamental no combate a deficiências de macro e micronutrientes inclusive na deficiência de AF, mostrando-se ser o profissional mais capacitado para realizar recomendações e orientações adequadas para as mulheres gestantes e para população geral em qualquer fase da vida, com uma dieta variada, para melhorar saúde da gestante, do feto e do bebê, considerando sempre os hábitos alimentares individuais, e levando em consideração fatores culturais, sociais, econômicos e religiosos buscando alcançar todas as necessidades energéticas, nutricional e seu bem estar das pessoas.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O trabalho trouxe a importância da suplementação de ácido fólico para mulheres gestantes, assim como também a eficiência da fortificação dos alimentos como medida para combater os defeitos no tubo neural que se apresenta como uma consequência da má ingestão de folato. Sendo assim é fundamental para mulheres que pretendem engravidar receber informações corretas principalmente dos profissionais da saúde e do poder público a cerca do uso de AF, como, período de ingestão, dose ideal e consumo de alimentos com boas fontes de folato, e fazer com que essas informações chegue a toda população principalmente às mulheres com um menor grau de escolaridade por serem as que menos realizam as consultas de pré-natal e as que mais são afetadas com os DTNs.

## REFERÊNCIAS

ANDREWS, J.F.; RICHARD, D.; JENNING, G. et al. **Termogênese de tecido adiposo marrom durante a gravidez**. Ann. Nutr. Metab., v. 30, n. 2, p. 87-93, 1986.

ANVISA. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. **Regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e fólico**. Diário Oficial da União 2002; 18 dez.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. **Recomendação nutricional e princípios para pessoas com diabetes**. Diabetes Care, v. 22, n. 1, p. 42-45, 1999.

BARGER MK. **Nutrição materna e desfechos perinatais**. *J Midwifery Women's Heal* 2010; 55(6):502-511.

BEITUNE P, JIMÉNES MF, AYUB AC, CAVALLI RC, DUARTE G. **Nutrição durante a gravidez**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 14/Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal).

BRANTSAETER AL, HAUGEN, SAMUELSEN SO, TORJUSEN H, TROGSTAD L, ALEXANDER J, MAGNUS P, MELTZE HM. **Um padrão alimentar caracterizado pela alta ingestão de vegetais, frutas e óleos vegetais está associado a um risco reduzido de pré-eclâmpsia em mulheres norueguesas grávidas**. *J Nutr* 2009; 139(6):1162-1168

BRASIL, **atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília – DF; 2012

BRASIL, **manual técnico pré natal e puérperio atenção qualificada e humanizada**, Brasília – DF; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atendimento pré-natal 2000: Gestação de alto Risco** manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.

BRASIL. **Caderno dos programas nacionais de suplementação de micronutrientes**. Brasília – DF; 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Brasília: MS; 2012. Cadernos de Atenção Básica, nº32. Série A. Normas e Manuais Técnicos.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: Manual de Condutas Gerais**. Brasília: Ministério da Saúde 2013.

BUTTE, N.F; HOPKINSON, J.M.; MEHTA, N. et al. **Ajustes no gasto energético e utilização de substratos durante a gravidez tardia e lactação**. Am. J. Clin. Nutr., v. 69, p. 299-307, 1999.

BURDGE G C, LILLYCROP KA. **Suplementação de ácido fólico na gravidez**. British Journal of Nutrition. 2012 ;108:1924-1930.

CATALANO, P.M. **Metabolismo de carboidratos e diabetes gestacional**. Clinical Obstet. Gynecol., v. 37, n.1, p. 25-38, 1994.

CRIDER KS, BAILEY LB, BERRY RJ. **Fortificação de alimentos ácidos fólicos sua história, efeito, preocupações e direções futuras**. Nutrients 2011; 3:370-84.

DESSIE MA, ZELEK EG, WORKIE SB, BERIHUN AW. **Uso de ácido fólico e fatores associados na prevenção de defeitos do tubo neural entre gestantes na Etiópia: estudo transversal**. BMC Gravidez Parto. 21/17/2017 doi: 10.1186/s12884-017-1506-2. PMID: 28934941; PMCID: PMC5609063.

EDNA M., **Ganho de peso na gestação**. Associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica – ABESO, 2019

ESPOLADOR, G. M. et al., **Identificação dos fatores associados ao uso da suplementação do ácido fólico na gestação**. Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro, Minas Gerais, v. 5, n. 2, p. 1552-1561, 2015.

FERREIRA F., et al, **a transição do cuidado do recém nascido prematura: da maternidade para o domicílio**; 2021

FIORENTINI, C. F.; VARGAS, D. **O uso de álcool entre gestantes e os seus conhecimentos sobre os efeitos do álcool no feto**. Revista Eletrônica de Saúde Mental Álcool e Drogas, Ribeirão Preto, v. 2, n. 2, p. 1-13, ago. 2006.

FRAGA A. et al, **Necessidade e recomendações nutricionais na gestação**, Centro Universitário S. Camilo, São Paulo, v. 9, n.2, p. 36-49, abr./jun. 2003.

FREITAS, A. S.; ARAUJO, A. B. **Edulcorante artificial: aspartame: uma revisão de literatura**. Revista Eletrônica Científica do IFBA, Eunápolis, n. 1, p. 1-11, ago. 2010.

HOYO C, MURTHA AP, SCHILDKRAUT JM, FORMAN MR, CALINGAERT B, DEMARK-WAHNEFRIED W, et al. **Suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez**, BMC Public Health. 2011;11:46

IMBARD A, BENOIST JF, BLOM HJ. **Defeitos do tubo neural, ácido fólico e metilação**. Int J Environ Res Saúde Pública. 2013.

INSTITUTE OF MEDICE (IOM). **Ingestão de referência dietética para tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, folato, vitamina B12, ácido pantotênico, biotina e colina**. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.

JONHSON WG. **Ácido fólico: influência no resultado da gravidez** 2000; 71(5 Suppl):1295S-303S

KING, J.C. **Fisiologia da gravidez e metabolismo de nutrientes**. Am. J. Clin. Nutr.; v.71, n.5, p. 1218-25, 2000.

KINSMAN SL, JOHNSON MV. **Anomalias congênitas do sistema nervoso central.** In: Kliegman RM, editor. Nelson Livro de Pediatria. 20th ed. Filadélfia, Pa: Saunders; 2016

KRISHNASWAMY K, MADHAVAN K. **Importância do folato na nutrição humana.** Br J Nutr 2001;85 (Supl 2):115-24.

LIU J, JIN L, MENG Q, GAO L, ZHANG L, LI Z, REN A. **Mudanças no comportamento de suplementação de ácido fólico entre mulheres em idade reprodutiva após a implementação de um programa de suplementação maciça na China.** Nutr saúde pública. 2015; 18:582-588.

LÓPEZ CAMELO J. **Fortificação de farinhas com ácido fólico reduz a frequência de defeitos do tubo neural na América do Sul.** BAG J Basic Appl Genet 2010; 21(2).

LUZ, J.; GRIGGIO, M.A. **Equilíbrio energético dos ratos na gravidez.** Brazilian J. Med. Biol. Res., v. 23, p. 729-733, 1990.

LUZ, J.; GRIGGIO, M.A. **Equilíbrio energético de ratos grávidas em um ambiente frio.**J. Therm. Biol., v.17, n.4/5, p. 235-239, 1992.

MARQUI PA, KUROYANAGI FL, FOSS MS, DOBRE NR, SOUZA DN, LIMA E. **Principais Fatores da Baixa Adesão ao Uso do Ácido Fólico.** UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde 2014; 16(2):141-148.

MARTINEZ CA, et al. **Estudo de associação genética de polimorfismos de nucleotídeo único funcionais putativos de genes no metabolismo do folato e espinha bífida.** 2009; 201(4): 394-411. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.042.

MCGANITY, W.J.; DAWSON, E.B; HOOK, J.W.V. **Nutrição maternal.** In: SHILS, M.E.; OLSON, J.A.; SHIKE, M. et al. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença.** São Paulo: Manole, 2003,. p. 869-898.

MCGUIRE M, CLEARY B, SAHM L, MURPHY DJ. **Prevalência e preditores de captação periconcepcional de ácido fólico - estudo de coorte prospectivo em uma cidade irlandesa.** Hum Reprod. 2010;

MEZZOMO C. L. S. **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, 2007.**

MONTENEGRO, C.A.B.; REZENDE, F.J. **Obstetrícia fundamental.** 11ed. RIO DE Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

MOREIRA, DANIELA A; FONSECA, EDUARDO, **prevalência do uso correto da suplementação de ácido fólico e fatores associados em gestantes na cidade de João Pessoa, Brasil, João Pessoa – Brasil, 2013.**

NAVARRO, F.; PAZ, R. **Gestão, prevenção e controle da anemia megaloblástica secundária à deficiência de ácido fólico.** *Jornal de Nutrição Hospitalar*. Madrid, v. 1, n. 21, p. 113 – 119, 2006.

OLIVEIRA, T. G.; NASCIMENTO, S. V. S.; MOREIRA, P. V. L. **O Programa Nacional de Suplementação do Ferro na ótica dos profissionais de Nutrição de Cabedelo - PB.** *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v. 18, n. 2, p. 121-130, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Necessidades de energia e proteínas.** São Paulo: Roca, 1998. 225p.

Organização Mundial da Saúde. **Diretriz: Suplementação de vitamina A em gestantes.**; Genebra: OMS 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Atlas mundial de defeitos congênitos.** Geneva: World Health Organization; 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Diretriz: **suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes.** Genebra: OMS; 2013.

ORIOLO IM, NASCIMENTO RL, LÓPEZ-CAMELO JS, CASTILLA EE. **Efeitos da fortificação do ácido fólico na prevalência de espinha bífida no Brasil.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91:831-5

PACHÓN, H. KANCHERLA, V. HANDFORTH, B. TYLER, V. e BAUWENS, L. 2013. **Fortificação do ácido fólico da farinha de trigo: Uma intervenção econômica para a saúde pública para prevenir defeitos congênitos na Europa.** *Boletim nutricional*, Vol. 38, Edição. 2, p. 201.

PAGANOTTO, M. **Importância do ácido fólico na gestação: requerimento e biodisponibilidade.** *Saúde*, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2014.

PERUCHIR., NAVARRO A. **Avaliação de gestantes submetidas à cirurgia bariátrica e recomendações nutricionais – uma revisão sistemática.** *Saúde*, Batatais, v. 6, n. 1, p. 47-59, jan/jun. 2017

PHILIPPI, S.T.; LATERZA, A.R.; CRUZ, A.T.R. et al. **Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos.** *Res. Nutr. Camp.*, v.12, n.1, p. 65-80, 1999.

PICCININI, C. A. et al. **Gestação e a constituição da maternidade.** *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 13, n. 1, p. 63-72, mar. 2008.

RAVI KS, DIVASHA, HASSAN SB, PASI R, MITTRA S, KUMAR R. **Defeitos do tubo neural: Diferentes tipos e breve revisão do processo de neurulação e sua implicação clínica.** *J Family Med Prim Care*. 2021.

RAY JG, SINGH G, BURROWS RF. **Evidência de uso subótimo de suplementos de ácido fólico periconceptual globalmente.** *BJOG* 2004; 111:399-408.

**recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais.** Diário Oficial União. 23 set 2005.

REN AG. **Prevenção de defeitos do tubo neural com ácido fólico: A experiência chinesa.** World J Clin Pediatr 2015; 4(3): 41-44.

RICHTER B, STEGMANN K, ROPER B, BODDEKER I, NGO ET, KOCH MC. **Interação de genótipos de via de folato e homocisteína avaliados em suscetibilidade a defeitos do tubo neural (DTN) em uma população alemã.** J Hum Genet 2001;46(3):105-9.

SAUNDERS, C.; BESSA, T.C.C.A. A assistência nutricional pré-natal. In: ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C.; LACERDA, E.M.A **Nutrição em obstetrícia e pediatria.** Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2002, p. 119-144.

SHONA CAWLEY, et al, **Otimização da suplementação de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural,** *Journal of Public Health,* Volume 40, Edição 4, Dezembro 2018, Páginas 827-834.

SILVA, C. M. et al. **O papel do ácido fólico na prevenção das fissuras labiopalatinas não sindrômicas: uma revisão integrativa.** Brazilian Applied Science Review, v. 3, n. 1, p. 641-658, 2019.

SILVA, Laura Mata de Lima, **efeitos da ingestão de uma dieta hiperlipídica ocidentalizada suplementada com ômega 3 durante a gestação e lactação sobre os parâmetros cardiorrespiratórios e metabólicos na prole de ratos machos,** Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE, 2018.

TRAYHURN, P. **Termogênese e energia da gravidez e lactação.** Can. J. Physiol. Pharmacol., v. 67, p. 370-375, 1989.

UEHARA, S.K; **Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica,** 2010.

ULRICH CM, POTTER JD. **Suplementação de folato: muita coisa boa?** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(2):189-93.

WILSON R. D, Et al.: **o uso de ácido fólico em combinação com um suplemento multivitamínico para a prevenção de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas.** J Obstet Gynaecol Can. 2007;29(12):1003-26.

WILSON, R.D, Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Carroll J et al. **o uso de ácido fólico em combinação com um suplemento multivitamínico para a prevenção de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas.** J Obstet Gynaecol Can. 2015; 37(6): 534–552.

WILSON RD, O'Connor DL. **Ácido fólico materno e suplementação multivitamínica: Evidências clínicas internacionais com considerações para a prevenção de defeitos congênitos sensíveis ao folato.** *Prev Med Rep.* 2021 Oct 25;24:101617. doi: 10.1016/j.pmedr.2021.101617. PMID: 34976673; PMCID: PMC8684027.

YAMASHITA, H,; SHAO, J.; FRIEDMAN, J.E. **Alterações fisiológicas e moleculares no metabolismo de carboidratos durante a gravidez e diabetes mellitus gestacional.** *Clin. Obstet. Gynecol.*, v. 43, n. 1, p. 87-98, 2000.