

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**ANA CAROLINA SOUZA DE PAULA**

**IMPACTO DO PROGRAMA DE FORTIFICAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA  
PREVALÊNCIA DE ESPINHA BÍFIDA NO ESTADO RIO DE JANEIRO**

**VOLTA REDONDA - RJ**

**2019**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**IMPACTO DO PROGRAMA DE FORTIFICAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA  
PREVALÊNCIA DE ESPINHA BÍFIDA NO ESTADO RIO DE JANEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de Nutrição do  
UniFOA, como requisito à obtenção do título  
de Bacharel em Nutrição.

Acadêmica: Ana Carolina Souza de Paula  
Orientadora: Prof. Dra. Margareth Lopes Galvão Saron

**VOLTA REDONDA - RJ**

**2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

P324i Paula, Ana Carolina Souza de

Impacto do programa de fortificação de ácido fólico na prevalência de espinha bífida no Estado Rio de Janeiro . / Ana Carolina Souza de Paula. – Volta Redonda: UniFOA, 2019.

24 p. II.

Orientador (a): Margareth Lopes Galvão Saron

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2019

1. Nutrição - TCC. 2. Ácido fólico - fortificação. 3. Gestação. 4. Tubo neural. I. Saron, Margareth Lopes Galvão. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 613

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

### **IMPACTO DO PROGRAMA DE FORTIFICAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA PREVALÊNCIA DE ESPINHA BÍFIDA NO ESTADO RIO DE JANEIRO**

Elaborado por Ana Carolina Souza de Paula, apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

Aprovada em 13 de maio de 2019

Banca Avaliadora:

.....  
Professora Orientadora

Margareth Lopes Galvão Saron, Doutora, Centro Universitário de Volta Redonda

.....  
Professor Avaliador

Daniel Escorsim Machado, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda

.....  
Professora Avaliadora

Ana Lucia Torres Devezas Souza, Mestre, Centro Universitário de Volta Redonda

Dedico este TCC à minha família  
por todo apoio e aos professores  
que sem eles nada seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por permitir que esse sonho se tornasse realidade, me dando forças para enfrentar as dificuldades ao longo dessa jornada.

Aos meus pais e familiares pelo amor, apoio financeiro e incentivo durante esses quatro anos onde não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

A universidade, seu corpo docente, direção e administração que se dedicaram ao máximo para melhor atender os alunos.

A minha orientadora, pelo suporte, pelas suas correções, incentivos e pela sabedoria compartilhada na orientação de meu TCC, sempre com paciência e dedicação.

E agradeço aos meus colegas de turma que compartilhei essa jornada, em especial a Mariana Leocadio, Vanda Coutinho e Krishna Guimarães pelo companheirismo e pela ajuda de sempre, o meu muito obrigada.

“Ama-se mais o que se conquista”  
(Benjamin Disraeli).

## RESUMO

A ingestão adequada de nutrientes é um importante fator na prevenção de diversas doenças. O período gestacional é caracterizado por alterações no organismo e pelo aumento da demanda nutricional, tornando necessário uma atenção maior a esse grupo populacional. O ácido fólico tem papel importante durante esse período, é bem documentado na literatura os efeitos benéficos de sua ação na formação do tubo neural. O governo brasileiro com a finalidade de reduzir os casos de defeitos do tubo neural aderiu a fortificação mandatória de ácido fólico em farinhas de trigo e milho efetivamente no ano de 2004. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho é destacar a importância do ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural e verificar o impacto do programa de fortificação de ácido fólico em farináceos na prevalência da espinha bífida no estado do Rio de Janeiro. O estudo foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica narrativa e documental na base do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Os resultados coletados mostraram que a prevalência passou de 1,41 (1999-2003) para 2,70 (2014-2018) por 10.000 nascidos vivos após a fortificação. Diante dos achados, apesar da tendência ao aumento da prevalência da espinha bífida nesta população, os resultados deste estudo não possibilitam descartar os efeitos benéficos da fortificação na saúde pública.

**Palavras chaves:** fortificação; ácido fólico; tubo neural.

## ABSTRACT

The Adequate intake of nutrients is an important factor to prevent diseases. Alterations in the organism and increase of the nutritional demand are common in the gestation period; therefore, it is necessary special attention during the pregnancy. Folic acid has an important function during the gestation period; the benefits of its action on neural tube formation are well documented in articles and books. Intending to reduce cases of neural defects, the Brazilian government introduced mandatory fortification of folic acid in wheat and corn flours effectively in 2004. In view of the above, the objective of this work is to highlight the importance of folic acid has reducing defects of the neural tube and verify the impact of the fortification program of folic acid in farinaceous in the prevalence of spina bifida in the state of Rio de Janeiro. The study was based on a bibliographical narrative and documentary review on the database of the Information System on Live Births (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC). The results showed that the prevalence increased from 1.41 (1999-2003) to 2.70 (2014-2018) per 10,000 live births after fortification. Considering the findings, despite the tendency to increase the prevalence of spina bifida in this population, the results of this study cannot dismiss the beneficial effects of fortification on public health.

**Keywords:** *fortification; folic acid; gestation; neural tube.*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. MÉTODOS .....	14
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	15
4. PREVALÊNCIA DE ESPINHA BIFIDA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO ...	18
5. CONCLUSÕES .....	20
REFERÊNCIAS .....	20

## LISTA DE FIGURA

Figura 1. Número de nascidos vivos com espinha bífida e prevalência de espinha bífida (por 10.000 nascidos vivos), no estado do Rio de Janeiro, 2004-2018.....	19
--	----

## LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Prevalência de malformação do tubo neural antes da fortificação de ácido fólico em farináceo (1999-2003) e após (2014-2018) em nascidos vivos no estado do Rio de Janeiro.....	18
---	----

## **LISTA DE SIGLAS**

**DTN** - Defeitos do Tubo Neural

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**MS** - Ministério da saúde

## 1. INTRODUÇÃO

O período gestacional caracteriza-se por mudanças fisiológicas, metabólicas e aumento da demanda nutricional. Nesse período, ocorrem processos de formação de tecido e transformações orgânicas (BAIÃO; DESLANDES, 2008) tornando a ingestão de energia e níveis adequados de nutrientes determinantes para o crescimento e o desenvolvimento saudável do embrião e para a saúde da gestante.

Dentre esses nutrientes o ácido fólico, conhecido também por folato ou B<sub>9</sub> que é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B e apresenta um papel importante durante esse período, colaborando na formação do tubo neural. Esta formação ocorre até o 28º dias após a concepção, porém boa parte das mulheres descobrem a gravidez depois desse tempo e a suplementação passa a não impedir a ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN), porém irá auxiliar em outros aspectos da saúde materna e fetal (OMS, 2013).

Os defeitos no fechamento do tubo neural mais constantes são a anencefalia e a espinha bífida. A suplementação de ácido fólico deve ser iniciada por volta de 3 meses antes da concepção para evitar os DTN (LIMA et al., 2009).

Segundo Linhares e César (2017) com base nos expostos pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério de Saúde do Brasil é recomendado dose de 400 µg (0,4 mg) por dia para gestantes, visando o desenvolvimento adequado da gestação.

Os dados fornecidos pelo estudo de Santos et al. (2016) de 17.925.729 nascidos vivos no Brasil onde foram analisados em oito estados brasileiros, ocorreu a diminuição de 22,8% dos casos de espinha bífida, passando de 0,57 para 0,44 por 1.000 nascidos vivos.

Evidências na literatura indicam que a deficiência de ácido fólico em mulheres em sua idade reprodutiva pode acarretar na malformação do tubo neural, o que por sua vez, pode provocar incapacidade crônica e óbito (ESPOLADOR et al., 2015). A administração de doses de ácido fólico como medida profilática tem efeito benéfico nos casos de malformação do tubo neural. (PACHECO et al., 2009; BARBOSA. et al., 2011; CABRAL et al., 2011; OMS, 2013; POLTRONIERI et al., 2013; LINHARES; CÉSAR, 2017).

Seguindo o exemplo de vários países, o Ministério de Saúde (MS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) discutiram a questão da fortificação de micronutrientes em farinhas. Em 2002 segundo a Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 344 determinou a adição obrigatória de ferro e ácido fólico em farinhas de trigo e milho que foi vigorada dois anos após a criação da resolução, em 2004 (ANVISA, 2002).

Diante do exposto, é evidente a importância de avaliar a prevalência da malformação do tubo neural, fornecendo dados para auxiliar na criação de programas e leis de saúde pública visando a promoção e prevenção dessa deficiência nutricional.

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo investigar na literatura, a importância do ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural e verificar o impacto do programa de fortificação de ácido fólico em farináceos na prevalência da espinha bífida no estado do Rio de Janeiro.

## 2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa e documental baseado nos dados de domínio público. As bases de dados consultadas foram: SciELO, Ministério da Saúde, PubMed, Google Acadêmico e livro. Foram coletados os dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC, disponíveis *online*, durante o mês de março de 2019 sendo analisado os dados do período de 1999 a 2018 nascidos vivos e com espinha bífida no estado do Rio de Janeiro.

Para o cálculo da prevalência no Estado do Rio de Janeiro, dividiu-se o número de casos de espinha bífida entre nascidos vivos pelo total de crianças nascidas vivas nos períodos antes e após a fortificação das farinhas com ácido fólico e, posteriormente, a proporção obtida foi multiplicada por dez mil.

Os critérios de inclusão foram: artigos e livros relacionados à fortificação de ácido fólico no período de 2002 a 2018. Os descritores utilizados foram publicados em português, espanhol e inglês: "fortificação", "ácido fólico", "gestação", "tubo neural", "fortification", "folic acid", "gestation", "neural tube", "fortificación", "ácido fólico", "gestación", "tubo neural".

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O defeito do tubo neural trata-se da segunda maior malformação congênita, ficando atrás apenas das malformações cardíacas (COPP, 2013). As anomalias congênitas caracterizam-se por estados patológicos que podem ocorrer antes, durante ou após o nascimento (ALBERTO et al., 2010).

Os DTN fazem parte do grupo de malformações congênitas do neuroeixo, afetando a coluna vertebral (espinha bífida com cerca de 50% dos casos) ou o crânio (anencefalia 38 a 40%; e encefalocelo 10 a 12% dos casos) (PEREIRA-MATA et al, 2018) e apresentam níveis de gravidade variados como morte neonatal, morte infantil e deficiência (BLENCOWE et al., 2010). Cerca de 300.000 recém-nascidos são acometidos de DTN por ano em todo o mundo (WHO, 2016).

Durante as primeiras semanas de gestação ocorre processos para a formação da placa neural e pregas neurais, estes processos são chamados de neurulação e são finalizados na quarta semana. A aproximação das pregas ocorre na terceira semana, elas se fundem transformando a placa neural em tubo neural. Anomalias do encéfalo e da medula espinhal são resultados de distúrbios na neurulação. A falta da fusão das pregas neurais e, conseqüentemente, da formação do tubo neural podem resultar na, região do encéfalo, a microanencefalia e na região lombar, cisto da espinha bífida (MOORE, 2013).

A anencefalia é resultado de uma neurulação anormal o que causa a ausência da fusão das pregas e da formação do tubo neural (ALBERTO et al., 2010). Ela é subdividida em: meroacrania (cérebro anterior e o crânio são lesados), e holocrania (erro do fechamento na região do cérebro posterior e crânio). Geralmente os recém-nascidos com essa malformação não sobrevivem por muito tempo, apenas dias ou semanas (SANTANA; CANÊDO; VECCHI, 2016).

A espinha bífida pode atingir o tecido mesenquimatoso, ósseo e o neural, é dividida em: espinha bífida aberta e espinha bífida fechada. (PEREIRA-MATA et al, 2018).

Essas anomalias congênitas possuem causas multifatoriais, podendo ocorrer por fatores genéticos ou ambientais sendo que deficiências nutricionais, em particular

o ácido fólico é o principal fator de risco para os DTN, sendo assim, acredita-se que o uso de suplementação de ácido fólico no período periconcepcional entre um e três meses antes da concepção até o final do primeiro trimestre de gestação pode evitar as possíveis falhas na formação, prevenindo os defeitos de fechamento do tubo neural (PACHECO et al., 2009).

Ressalta-se que no período de gestação à um aumento da demanda nutricional o que torna as gestantes um grupo propenso a deficiência de ácido fólico além de uma alimentação inadequada, questões hormonais e fisiologia gestacional (SANTOS; PEREIRA, 2007).

O folato é um regulador de vias biológicas básicas sendo necessário para o crescimento, multiplicação e diferenciação celular por meio do seu metabolismo. A formação do tubo neural se dá devido atividades metabólicas com a participação dos seus componentes de forma sincronizada, nesse momento a ação anormal do gene ou cofator pode influenciar negativamente no balanço metabólico, ocorrendo malformação do tubo neural (BIZZI; MACHADO, 2012).

A suplementação com ácido fólico no período preconcepcional e após a concepção (primeiras semanas de gestação) reduz os riscos de DTN, mesmo com casos de gestações anteriores com alterações do tubo neural. Sua deficiência, principalmente antes da concepção, pode ocasionar malefícios na medula espinal e cérebro. A causa mais comum para ocorrer o déficit de B<sub>9</sub> é a má nutrição (ALBERTO et al., 2010).

Esta suplementação visa a diminuição da ocorrência de DTN, recomendando uma dosagem de 400 µg (0,4 mg) de folato, iniciando pelo menos dois meses antes da concepção, e manter os primeiros até três meses iniciais da gestação. E nos casos de histórico familiar a dosagem de ser 5 mg/dia, pois os riscos de recorrência é aumentado (PEREIRA-MATA et al, 2018). O ministério da Saúde recomenda a suplementação iniciando pelo menos dois meses antes da concepção e manter até o final da gestação para a prevenção da anemia, a suplementação de 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico diariamente (BRASIL, 2013).

É necessário que a mulher em idade fértil tenha quantidades adequadas de folato antes de engravidar, porém, grande parte das gestações não são planejadas o que explica medidas abrangentes como a fortificação (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Em um estudo em Pelotas, RS em cinco maternidades, os autores analisaram a prevalência do uso de suplemento de ácido fólico durante toda gestação, os resultados mostraram que das 1.450 mulheres apenas 31,8% delas usaram durante a gestação e somente 4,3% no período periconcepcional. (MEZZOMO et al., 2007).

Baseados em estudos, alguns países iniciaram programas governamentais de fortificação de ácido fólico em alimentos a partir de 1990 (OBICAN et al., 2010). Nos Estados Unidos desde 1998, tem sido realizado a fortificação de farinha e outros grãos. Entre os países da América Latina o Chile foi o primeiro país a aderir a fortificação no ano de 2000, logo em seguida a Argentina em 2003 (LOPEZ CAMELO, 2011). No Brasil, em 2002 foi determinado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº344 que tornou obrigatório a adição de 0,15 mg de ácido fólico em cada 100g de farinha de trigo e milho, essa resolução foi vigorada a partir de 18/06/2004 (ANVISA, 2002). A adição brasileira é comparável a americana e canadense com 0,14mg e 0,15mg respectivamente, todavia se comparada ao chile (0,22mg) é inferior (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Essa fortificação tem por objetivo promover a adequação dos níveis de ácido fólico, aumentando a ingestão dessa vitamina na população tendo em vista que aproximadamente 50% das gestações não são planejadas (MEZZOMO et al., 2007).

No Brasil, Santos et al. (2016) realizaram um estudo com 17.925.729 nascidos vivos no Brasil, no período de 01/01/2001 a 31/12/2014 com o intuito de comparar os casos de espinha bífida antes e após a lei de fortificação de ácido fólico, onde, foram analisados oito estados: Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Demonstrou-se a diminuição dos casos de 22,8% de espinha bífida no país.

Em outro estudo realizado com 161.341 nascidos vivos durante o período de 2000 a 2006 em Recife (PE) apresentou os seguintes resultados: de 2000 a 2004 a prevalência foi de 0,72 por 1.000 nascidos vivos (antes da fortificação), e de 2005 a 2006 foi de 0,51 por nascidos vivos (PACHECO, 2009). Já no estado de São Paulo teve uma redução de 35% na prevalência total de DTN se comparado com o período pré e pós fortificação, passou de 0,57 para 0,37 por mil nascidos vivos (FUJIMORI et al., 2013).

Entretanto ainda existem muitos casos de DTN, o que demonstra que para um crescimento e desenvolvimento fetal adequado, é necessária adoção de hábitos alimentares saudáveis para promover a prevenção de doenças crônicas em diferentes fases da vida (PHILIPPI; AQUINO, 2015).

A fortificação obrigatória foi implementada em vários países. Estados Unidos, Canadá, Costa Rica, África do Sul e Chile são exemplos que obtiveram sucesso com a redução do número de casos de DTN após a fortificação (ZAGANJOR et al., 2016) em destaque a Costa Rica que foi o com a maior redução, de 60% (CASTILLO-LANCELOTTI et al., 2013).

#### 4. PREVALÊNCIA DE ESPINHA BÍFIDA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Analisando a prevalência da espinha bífida no estado do Rio de Janeiro observou-se que a prevalência passou de 1,41 para 2,70 por 10.000 nascidos vivos após a fortificação mandatório, com diferença significativa ( $p=0,017$ ), representando um aumento na ocorrência de 91,5% (Tabela 1).

**Tabela 1.** Prevalência de Espinha Bífida antes da fortificação de ácido fólico em farináceo (1999-2003) e após (2014-2018) em nascidos vivos no estado do Rio de Janeiro.

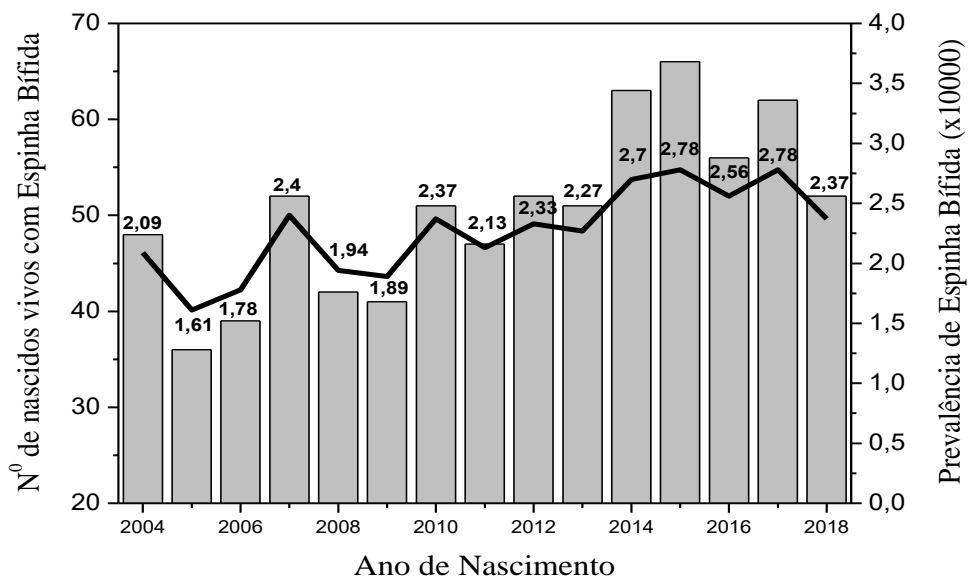
Ano	Antes da Fortificação			Ano	Após a fortificação		
	Nascidos Vivos	Espinha Bífida	Prevalência (por 10.000 nascidos vivos)		Nascidos Vivos	Espinha Bífida	Prevalência (por 10.000 nascidos vivos)
1999	269.079	29	1,08	2014	233.681	<b>63</b>	2,70
2000	259.659	36	1,39	2015	237.071	<b>66</b>	2,78
2001	242.783	18	0,74	2016	219.174	<b>56</b>	2,56
2002	232.615	37	1,59	2017	223.307	<b>62</b>	2,78
2003	232.566	54	2,32	2018	219.253	<b>52</b>	2,37
<b>Total</b>	<b>1.236.702</b>	<b>174</b>	1,41		<b>1132486</b>	<b>299</b>	2,70

Chama atenção que 14 anos após fortificação das farinhas de trigo e milho com ácido fólico, a prevalência por 10.000 nascidos vivos desta malformação tem

aumentando. Nota-se a existência de picos na taxa de prevalência e com uma tendência no aumento de casos de espinha bífida, conforme registrado na Figura 1.

O estudo de Reis e col. (2011) corrobora no que tange a prevalência anual de malformações congênitas no período de 2000 a 2006, no Rio de Janeiro observa-se uma curva linear com tendência crescente.

No entanto, deve-se estar atento para as hipóteses de que estas tendências parecem estar expressando o agravamento real das condições de saúde no Estado do Rio de Janeiro ou que pode estar relacionado a uma melhor notificação e não a um aumento efetivo do número de casos.



**Figura 1.** Número de nascidos vivos com espinha bífida e prevalência de espinha bífida (por 10.000 nascidos vivos), no estado do Rio de Janeiro, 2004-2018.

Costa e col. (2006) destacam a importância de medidas de promoção da saúde e prevenção de doenças em mulheres em idade fértil, com atenção especial ao pré-natal e ao parto, o que pode influenciar diretamente os indicadores neonatais e a prevenção de defeitos congênitos.

A adoção de hábitos saudáveis na alimentação é de extrema importância durante a gestação e a ingestão de B<sub>9</sub> como suplementação durante os três meses antes da concepção até o final da gestação é essencial para garantir a saúde da gestante e do bebê.

## 5. CONCLUSÕES

Pode-se concluir que houve uma tendência de crescimento na prevalência de espinha bífida no Estado do Rio de Janeiro no período estudado. Os resultados deste estudo não possibilitam descartar os efeitos benéficos da fortificação para a saúde pública, visto que a utilização de suplemento de ácido fólico antes e após concepção simultaneamente com a ingestão de alimentos fortificados com ácido fólico podem reduzir os riscos de DTN.

A fortificação de ácido fólico é uma medida adicional na prevenção dos DTN, entretanto outras medidas devem ser tomadas para redução desta prevalência no estado do Rio de Janeiro, como a realização de campanhas para incentivar a adesão à suplementação de ácido fólico antes e durante a concepção por parte das gestantes e ao acompanhamento do pré-natal, além de manter o preenchimento obrigatório das informações da declaração de Nascido Vivo nos municípios que compõem o estado do Rio de Janeiro.

## REFERÊNCIAS

Adriana Teixeira Reis, Rosângela da Silva Santos, Taiana Alves Ribeiro Mendes. Prevalência de malformações congênitas no município do rio de janeiro, brasil, entre 2000 e 2006. **Rev. Enferm. UERJ**, Rio de Janeiro, v.19, n. 3, p. 364-8, 2011.

ALBERTO MVL, GALDOS ACR, MIGLINO MA, SANTOS JM. Anencefalia: Causas de uma malformação congênita. **Rev Neurocienc**, v.18, n. 2, p. 244-248, 2010.

BAIÃO, M. R.; DESLANDES, S. F. Gravidez e comportamento alimentar em gestantes de uma comunidade urbana de baixa renda no município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.11, 2008.

BARBOSA L, Ribeiro DQ, Faria FC, Nobre LN, Lessa AC. Fatores associados ao uso de suplemento de ácido fólico durante a gestação. **Rev bras ginecol obstet**, v. 33, n. 9, p. 246-251, 2011.

BARROS, Marcela Leonardo et al. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. **Radiol Bras**, São Paulo , v. 45, n. 6, p. 309-314, 2012 .

BIZZI JWJ, MACHADO A. Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes. **J Bras Neurocirurg**, v. 23, n. 2, p.138-151, 2012.

BLENCOWE, Hannah et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, suppl. 1, p. 110-121, 2010.

CABRAL, A. C. V., CABRAL, M. A., BRANDÃO, A. H , F., Prevenção dos defeitos de tubo neural com o uso periconcepcional do ácido fólico. **Revista Médica Minas Gerais**, v. 21, n. 2, 186 – 189, 2011.

CASTILLO-LANCELOTI, C. et al. Impacto f folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. **Public Health Nutr**, v. 16, n. 5, p. 901-11, 2013.

COSTA, Cláudia Maria da Silva; GAMA, Silvana Granado Nogueira da; LEAL, Maria do Carmo. Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n.11, p.2423-2431, 2006.

FUJIMORI el al. Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico. **Cad. Saúde Pública**, v. 29, n.1, p. 145-154, 2013.

GREENE, Nicholas D.e.; COPP, Andrew J. Neural Tube Defects. **Annual Review Of Neuroscience**, [s.l.], v. 37, n. 1, p.221-242, 2014.

LIMA MMS, DINIZ CP, SOUZA ASR, MELO ASO, NORONHA C. Ácido fólico na prevenção de gravidez acometida por morbidade fetal: aspectos atuais. **FEMINA**, v.37, n. 10, p. 570-575, 2009.

LINHARES, A, O.; CÉSAR, J. A. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. **Ciênc. saúde coletiva**, v.22, n.2, p.535-542, 2017.

LOPEZ CAMELO, JS. La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de los defectos del tubo neural em Sudamérica. **BAG. Journal of Basic and Applied Genetics**. Argentina, Jul. 2011.

MEZZOMO, C. L. S. et al . Prevention of neural tube defects: prevalence of folic acid supplementation during pregnancy and associated factors in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro , v. 23, n. 11, p. 2716-2726, Nov. 2007 .

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução 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 ácido fólico, constante no anexo desta resolução. Diário Oficial da União, 2002.

MINISTERIO DA SAÚDE. Assistência pré-natal, 2016. Disponível em: <[bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2198-importancia-do-pre-natal](http://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2198-importancia-do-pre-natal)>. Acesso em 28 de março de 2019.

MOORE. Embriologia Básica. 8 ed. Rio de Janeiro: Campus elsevier, 2013.

OBICAN, S. G. et al. Folic acid in early pregnancy: a public health success story. **Faseb j.**, v.24, n.11, p. 4167-74, 2010.

OMS. Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013.

PACHECO, S. S. et al. Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural. **Rev. Saúde pública**, v.43, n. 4, p. 565-71, 2009.

PEREIRA-MATA, R. et al. Diagnóstico pré-natal de defeitos do tubo neural. Acta Obstet Ginecol Port; v.12, n.2, p.134-144, 2018

PHILIPPI, T. S.; AQUINO, R. C. **Dietética: princípios para o planejamento de uma alimentação saudável**. São Paulo: Manole, 2015.

POLTRONIERI, T. S. et al. Nível de conhecimento de mulheres em idade reprodutiva quanto à importância do ácido fólico. I Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG, Faculdade da Serra Gaúcha, 2013. Disponível em: <<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao/article/view/445/555>>. Acesso em: 18 de Agosto de 2018.

SANTANA, Marcus Vinícius Martins de Castro; CANEDO, Fernanda Margonari Cabral; VECCHI, Ana Paula. Anencefalia: conhecimento e opinião dos médicos ginecologistas-obstetras e pediatras de Goiânia. **Rev. Bioét.**, Brasília , v. 24, n. 2, p. 374-385, ago. 2016.

SANTOS LMP, PEREIRA MZ. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 2, n. 1, p.17-24, 2007.

SANTOS, L. M. et al. Prevention of neural tube defects by the fortification of flour with folic acid: a population-based retrospective study in Brazil. **Bulletin Of The World Health Organization**, v. 94, n. 1, p. 22-29, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sponsored symposium: Optimal red blood folate concentration in women of reproductive age for prevention of neural tube defects,2016. Disponível em: < [https://www.who.int/nutrition/events/2016\\_WHO-CDC\\_folate\\_symposium\\_25Oct/en/](https://www.who.int/nutrition/events/2016_WHO-CDC_folate_symposium_25Oct/en/)>. Acesso em 18 de março de 2019.

ZAGANJOR et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review, 2016.