

A IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO FÓLICO NA PREVENÇÃO DA MALFORMAÇÃO CONGÊNITA

THE IMPORTANCE OF FOLIC ACID IN THE PREVENTION OF CONGENITAL MALFORMATION

CAROLINE SCILOVSKI AVANCINI. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

TIELES CARINA DE OLIVEIRA DELANI. Professora Mestre do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

VANESSA APARECIDA MARCOLINO. Professora Doutora do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ.

Endereço para correspondência: Tielees Carina de Oliveira Delani. Av. Colombo, 9727. CEP: 87070-810 Maringá-PR. tieles.uninga@gmail.com

RESUMO

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel pouco armazenado no organismo, sendo portando adquirido através de alimentos fonte de ácido fólico. Esta vitamina possui grande importância para o funcionamento e crescimento normal do organismo, pois atua efetivamente na síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA) essenciais para a divisão celular. Muitos estudos relatam que o ácido fólico previne o surgimento de malformações congênitas, atuando na formação do tubo neural, reduzindo dessa forma o aparecimento de defeitos do fechamento do tubo neural (DFTN), como anencefalia e espinha bífida. O fechamento do tubo neural ocorre entre a terceira e quarta semana de gestação e é nesse período que a mulher necessita de uma ingestão adequada da vitamina, que está presente em maior proporção nos vegetais, principalmente nos de coloração verde escuro, alimentos como fígado, beterraba e cereais enriquecidos. Pesquisas demonstram que a suplementação dietética com 400mg ao dia de ácido fólico para mulheres grávidas ou que planejam suas gestações podem reduzir a incidência de DFTN, em média em até 72%.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido Fólico, Anencefalia, Defeitos do Tubo Neural, Malformação Congênita.

ABSTRACT

Folic acid is a water soluble vitamin little stored in the body, being, therefore, acquired through food sources of folic acid. This vitamin has great importance for the operation and growth of normal body, because acts effectively in the synthesis of nucleic acids (DNA and RNA) essential for cell division. Several studies report that folic acid prevents the appearance of congenital malformations, acting in the formation of the neural tube (NTD), as anencephaly and spina bifida. The neural tube closure occurs between the third and fourth weeks of gestation, and in this period and in this period that a woman needs an intake appropriate of vitamin, that is present in greater proportion in vegetables, mainly in dark green, foods such as liver, fortified cereals and sugar beet. Research shows that dietary

supplementation with 400mg per day of folic acid for pregnant or who plan their pregnancies can reduce the incidence of neural tube defect, on average within 72%.

KEY WORDS: Folic Acid, Anencephaly, Neural Tube Defects, Congenital Malformation.

INTRODUÇÃO

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B denominado ácido pteroilglutâmico, encontrado na natureza em forma de folato.

Esta vitamina atua como uma coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e na síntese de ácido nucléico DNA e RNA. Conseqüentemente, sua deficiência pode resultar em uma modificação na síntese de DNA originando modificações cromossômicas.

Estudos relatam que no período gestacional ocorre uma maior necessidade do consumo de ácido fólico devido à rápida divisão do número de células, já que esta vitamina participa da divisão celular. Porém a sua carência tem sido mostrada como a principal responsável pelo defeito do fechamento do tubo neural (DFTN), pois a maioria das mulheres desconhece a sua gravidez tendo conhecimento logo após o primeiro mês de gestação. Isso faz com que não ocorra uma alimentação rica em alimentos fonte de folato.

O tubo neural é formado no início do desenvolvimento fetal dando origem ao cérebro e à medula espinal, ocorrendo entre a terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário. Os DFTN ocorrem nesse período, devido à ingestão insuficiente de ácido fólico acarretando malformações congênitas, que ocorrem com o fechamento incompleto ou incorreto do tubo neural, envolvendo a anencefalia e espinha bífida.

O estudo se torna ainda mais relevante quando analisado os dados retirados do Atlas Mundial de Defeitos Congênitos publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que coloca o Brasil em quarto lugar em relação à incidência de malformações congênitas como anencefalia e espinha bífida, pesquisa esta realizada em 41 países no ano de 2003.

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária conforme a Resolução – RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002, tornou-se obrigatório a partir de 2004 a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico para a suplementação alimentar tendo em vista a prevenção do defeito do tubo neural.

Diante do exposto, o estudo tem como objetivo ressaltar a importância da alimentação com quantidades adequadas de folato natural que é encontrado em vegetais como também a suplementação com ácido fólico sintético, de modo eficaz na prevenção do DFTN. Assim sendo, é fundamental a abordagem deste tema em vista que a maioria das mulheres férteis não possuem informações sobre as medidas preventivas de malformações congênitas.

Origem do Nome e Classificação Química

Folato é um grupo de substâncias que tem propriedades nutricionais e estruturas químicas semelhantes. Uma dessas substâncias foi primeiramente extraída por Mitchell *et al*, (1941) de um vegetal folhoso e escuro, como o espinafre, e recebeu o nome de ácido fólico que vem da palavra latina *folium*, que significa “folha” (WILLIAMS, 1997; SHILS *et al*, 2003).

Dentre as classes de nutrientes essenciais para a vida, verificam-se as vitaminas hidrossolúveis como uma delas, sendo que a maioria tende a não ser armazenada em quantidades significativas no organismo, tornando o seu consumo regular uma necessidade (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, sendo conhecido como ácido pteroilglutâmico, vitamina B₆, vitamina B₉ e vitamina M. A descoberta do ácido

fólico teve início em 1935, quando começaram a ser descritos uma série de distúrbios, decorrentes da deficiência nutricional de um composto pertencente à família do ácido pteroilglutâmico, cujo o protótipo do grupo era o ácido fólico (LIMA; CATHARINO & GODOY, 2003).

Os folatos constituem um grupo de compostos heterocíclicos nos quais o ácido fólico é uma substância conjugada. Sua estrutura química apresenta um ácido peptórico ligado a um ácido para-aminobenzóico e um ácido glutâmico, dando origem ao nome químico ácido pteroilglutâmico (Figura 1) (WILLIAMS, 1997). Algumas moléculas de ácido glutâmico são quebradas para formar uma molécula de ácido fólico não-conjugado. O ácido fólico na presença de NAD (coenzima que contém niacina) é reduzido a ácido tetrahydrofólico. O ácido tetrahydrofólico transfere grupos com um átomo de carbono entre substâncias diferentes, exercendo um papel preponderante na síntese de purinas e de pirimidinas (OLIVEIRA & MARCHINI, 1998).

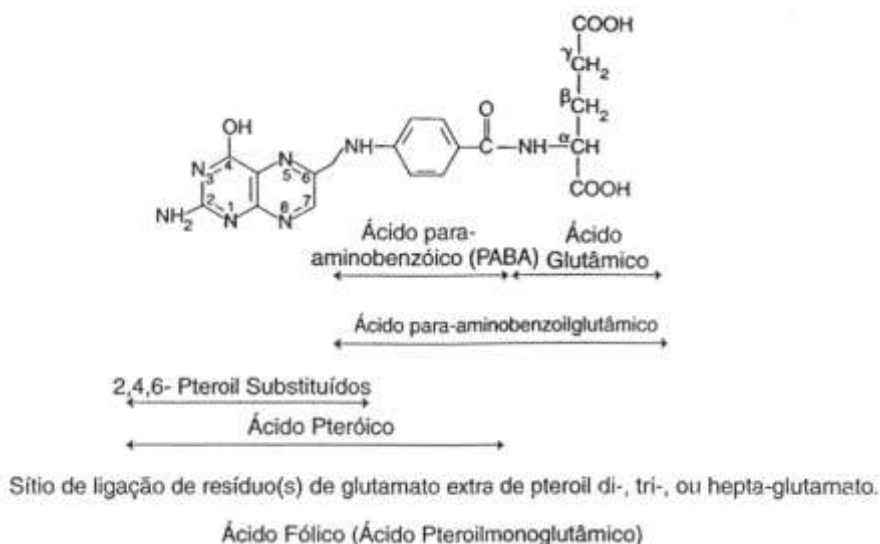


Figura 1. Fórmula estrutural do ácido fólico (Fonte: SHILS, M. E. et al, 2003, p. 462).

Grupos de substâncias como os pteroilglutamatos, diidrofatos, os tetrahydrofatos e os metiltetrahydrofatos possuem como estrutura básica o ácido pteroilglutâmico. Os metiltetrahydrofatos são a fonte natural de folatos na alimentação, sendo também a forma encontrada no sangue (LORENZI, 1991). O ácido tetrahydrofólico desempenha papel importante na síntese de purinas, da pirimidina e compostos utilizados na formação do ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA), as quais são essenciais para a divisão celular (LORENZI, 1991; VANNUCCHI & JORDÃO, 1998).

A maior parte do folato nos alimentos está presente em formas de poliglutamatos, a absorção da vitamina ingerida depende da capacidade de hidrolisar aquelas formas para produzir folil monoglutamatos (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

Fontes Alimentares e Biodisponibilidade

Conforme dados da Tabela 1 verifica-se que o folato está presente em maior proporção nos vegetais, principalmente os de coloração verde escuro como espinafre, brócolis, alface romana, alimentos como fígado, feijão rajado, feijão branco seco, aspargo,

farelo de trigo, abacate, frutas cítricas, granola, castanhas em geral, banana, beterraba, cereais integrais, germen de trigo, pães e cereais enriquecidos (ESCOTT-STUMP, 2007).

Tabela 1 - Fontes Alimentares de Folato (RDA para Adultos: Mulheres, 180µg; Homens, 200µg)

	Quantidade	Folato (µg)
Pães, cereais, arroz, massas		
Pão, trigo integral	1 fatia	14
Germe de trigo (tostado)	¼ xíc. (28,3g)	100
Verduras		
Aspargos (aferv)	½ xíc. (6 talos)	88
Abacate (natural)	1 méd.	113
Ervilhas (verdes) (cozidas)	1 xíc.	51
Espinafre (cozido)	1 xíc.	262
Frutas		
Banana (natural)	1 méd.	22
Figos (secos)	10 figos	14
Laranja (natural)	1 méd.	47
Morangos (natural)	1 xíc.	26
Carne de gado, aves, peixe, vagens secas, ovos, frutos secos		
Fígado de gado	99g	220
Feijões pretos (cozidos)	1 xíc.	256
Feijão fradinho (cozido)	1 xíc.	358
Fígado de galinha (cozido)	99g	770
Grão-de-bico (aferv)	1 xíc.	282
Ovo, inteiro	1 grande	32
Vagens (aferv)	1 xíc.	42
Feijão roxinho (cozido)	1 xíc.	229
Feijões-de-lima, baby (cozido)	1 xíc.	273
Feijão branco (cozido)	1 xíc.	255
Manteiga de amendoim	1 colh/sopa	13
Amendoins (secos, assados)	28,3g	41
Feijões com manchas (cozido)	1 xíc.	794
Leite e derivados		
Leite, integral	237mL	12
Iogurte, integral	237mL	17
Gorduras, óleos, açúcar		
Este grupo alimentar não constitui fonte importante de folato.		

Fonte: WILLIAMS, S. R. (1997, p.139).

Segundo Nasser *et al.* (2005) o folato é a forma da vitamina encontrada nos alimentos, enquanto o ácido fólico é a forma sintetizada do folato, encontrada em alimentos fortificados e em suplementos vitamínicos.

Os níveis sanguíneos de folato são aumentados com maior eficiência através da ingestão de ácido fólico do que com as fontes alimentares do folato, sendo verificado especialmente em mulheres com história de defeito no tubo neural (NEUHOUSER *et al.*, 1998).

A biodisponibilidade do folato no alimento é tipicamente cerca de metade daquela na vitamina purificada. Devido a esse fato é aconselhável que as mulheres que pretendem engravidar façam uso de uma alimentação com alto teor de folato e principalmente da suplementação com ácido fólico (MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002).

O ácido fólico possui grande instabilidade podendo ser facilmente oxidado nos alimentos e ter perdas consideráveis durante o processo de armazenamento e cozimento em altas temperaturas (TEIXEIRA NETO, 2003), sendo que segundo Vannuchi e Jordão (1998) as perdas podem ser de até 90% do folato por processamento térmico.

Importância Clínica do Ácido Fólico

Segundo Monteiro, Vannucchi e Camelo Júnior (2007) as necessidades de folato estão aumentadas durante a gestação em função da multiplicação celular associada com o desenvolvimento uterino, desenvolvimento da placenta, aumento do número de eritrócitos maternos e crescimento fetal.

A deficiência de ácido fólico na dieta pode resultar em uma redução na capacidade de sintetizar DNA e manter a taxa normal de divisão celular. A redução dos níveis de folatos na gestação está sendo associado com o aumento progressivo nos defeitos do tubo neural em recém-nascidos. Portanto, ocorre uma maior necessidade do consumo de ácido fólico no período gestacional devido o aumento do número de células em divisão rápida (SCOTT *et al.*, 2000).

O desenvolvimento fetal ocorre entre a terceira e a quinta semana de gestação, nesse período ocorre a formação da estrutura primitiva que dará origem ao cérebro e à medula espinal. Os DFTN ocorrem nessa fase e correspondem cerca de 90% dos casos de anencefalia e espinha bífida (SANTOS & PEREIRA, 2007). Segundo estudos realizados a adição de ácido fólico nos três meses antes da concepção até a décima segunda semana da gestação pode prevenir de 50% a 75% os casos de DFTN (VILLAREAL *et al.*, 2001; EUCLYDES, 2000).

Wisniewska & Wysocki (2008) afirmam que as principais causas de deficiência de ácido fólico resultam de uma ingestão alimentar inadequada, má absorção desta vitamina ou necessidade de aumento de ácido fólico, principalmente na gestação e lactação. O ácido fólico é um nutriente essencial para o correto funcionamento de todas as células humanas.

Formação do Tubo Neural

A neurulação é o processo envolvido na formação da placa neural e das pregas neurais e no fechamento dessas pregas formando o tubo neural. A formação da placa neural e do tubo neural começa durante o início da quarta semana (22 a 23 dias). A placa neural aparece como uma placa alongada de células epiteliais espessadas em posição cefálica ao nó primitivo e dorsalmente à notocorda, sendo induzida a formar-se pelo desenvolvimento da notocorda subjacente. Enquanto a notocorda se alonga, a placa neural se alarga e se estende cefalicamente até a membrana bucofaríngea. Por fim, a placa neural ultrapassa a notocorda e por volta da terceira semana esta sofre uma invaginação ao longo do seu eixo formando um sulco neural mediano, com pregas neurais em ambos os lados. As pregas neurais constituem os primeiros sinais do desenvolvimento do encéfalo. Ao final da terceira semana, as pregas neurais já começam a se aproximar e a se fundir, convertendo a placa neural em tubo neural (MOORE, 2008).

O tubo neural apresenta aberturas em suas extremidades cefálicas e caudal, denominadas neuroporos rostral e caudal, respectivamente. O tubo neural se separa do ectoderma e as bordas livres da superfície fundem-se fazendo com que esta camada torne-se contínua sobre o tubo neural e parte posterior do embrião. Por fim, o ectoderma se diferencia na epiderme da pele e a neurulação se faz completa quando os neuroporos rostral e caudal se fecham (MELLO, 2000).

Por volta do 25º dia ocorre o fechamento do neuroporo cranial, enquanto o neuroporo caudal se fecha no 27º dia. A neurulação está completa e o sistema nervoso central é representado por uma estrutura tubular fechada com uma estreita parte caudal, a medula espinal, e uma parte cefálica muito mais larga (SADLER *et al.*, 2005).

Defeitos do Fechamento do Tubo Neural (DFTN)

A malformação é consequência de um defeito intrínseco tecidual que surge durante o desenvolvimento dos tecidos ou quando o órgão é afetado, resultando em alterações

persistentes (RAMOS *et al.*, 2008). O tubo neural é uma estrutura do embrião, que origina o cérebro e a medula espinal. O fechamento incompleto dessas estruturas resulta na malformação congênita chamada espinha bífida quando ocorre na coluna e anencefalia quando ocorre no crânio (BORRELLI *et al.*, 2005).

Anencefalia é uma anomalia congênita do sistema nervoso central, na qual teremos malformações graves do encéfalo, resultantes da falha de fechamento de neuróporo anterior, principalmente na quarta semana. O primórdio do cérebro anterior é anormal, e o desenvolvimento da abóboda é defeituoso, o crânio poderá estar ausente ou bastante hipoplásico (Figura 2c) (MERLOS, 1995).

Espinha bífida refere-se ao fechamento incompleto da medula espinal. Normalmente esta localizada na região lombar e representa a mais branda anomalia do sistema nervoso central (RUBIN *et al.*, 2006). Espinha bífida com meningocele refere-se a um defeito mais extenso que expõe o canal espinal e faz com que as raízes nervosas fiquem presas no tecido cicatricial subcutâneo (Figura 2a). A espinha bífida oculta manifesta-se externamente apenas por uma pequena depressão ou um pequeno tufo de cabelo (Figura 2b) (RUBIN *et al.*, 2006).

Bunduki *et al.* (1998) e BORRELLI *et al.* (2005) afirmam que no Brasil a taxa de incidência dos DFTN oscile em torno de 1,6/1000 nascidos vivos. O Brasil ocupa o quarto lugar quanto à prevalência de anencefalia e espinha bífida entre 41 países pesquisados segundo o Atlas Mundial de Defeitos Congênitos publicado pela OMS em 2003 (PACHECO *et al.*, 2009).

Quantidades Essenciais de Ácido Fólico

A baixa ingestão de ácido fólico tem sido apontada como possível causa de doenças graves que atingem o homem, como as doenças cardíacas, o câncer e as malformações congênitas. Devido a isso se têm implantado programas de enriquecimento de alimentos e políticas elucidadas sobre a importância dessa vitamina (LIMA *et al.*, 2004).

A malformação congênita ocorre no primeiro mês de gestação, período em que as mulheres não sabem da gravidez e, portanto, não existe outra forma de prevenção a não ser através de uma dieta mais rica em alimentos fontes de folatos (LIMA; CATHARINO & GODOY, 2003). A alta incidência de DFTN e dificuldade de sua prevenção estão diretamente ligadas à falta de planejamento da gravidez e consequentemente a não administração da vitamina como método preventivo (VALERIM *et al.*, 2007; LOPES *et al.*, 2004).

Autoridades britânicas recomendam que a suplementação da vitamina - ácido fólico- deveria ser usada por todas as mulheres jovens para assegurar reservas adequadas de ácido fólico no evento da concepção, planejada ou não (COULTATE & FRAZZON, 2004).

Segundo a RDC nº 344 de 13 de dezembro de 2002 tornou-se obrigatório a adição de ferro e de ácido fólico as farinhas de trigo, farinhas de milho, onde 100 g do produto deve fornecer no mínimo 4,2 mg de ferro e 150 mcg de ácido fólico. A Resolução considerou as recomendações da OMS e Organização Panamericana da Saúde (OPAS), de fortificação de produtos alimentícios com ácido fólico para a redução dos riscos de patologias do tubo neural (GUTKOSKI, 2007).

Estudos realizados (BROWN *et al.*, 1997) indicam que as quantidades mínimas de ácido fólico para uma proteção efetiva são de 400 mg ao dia. Uma suplementação dentro dessa faixa ou acima dela com ácido fólico, antes ou logo no início da gestação reduz o risco de DFTN, em média, em 72%.

Essas quantidades da vitamina são adquiridas por alimentos enriquecidos ou suplementos além do que se ingere pela alimentação, que foi estimado em torno de 250 µg, se a dieta contiver alimentos-fontes (VITOLO, 2009).

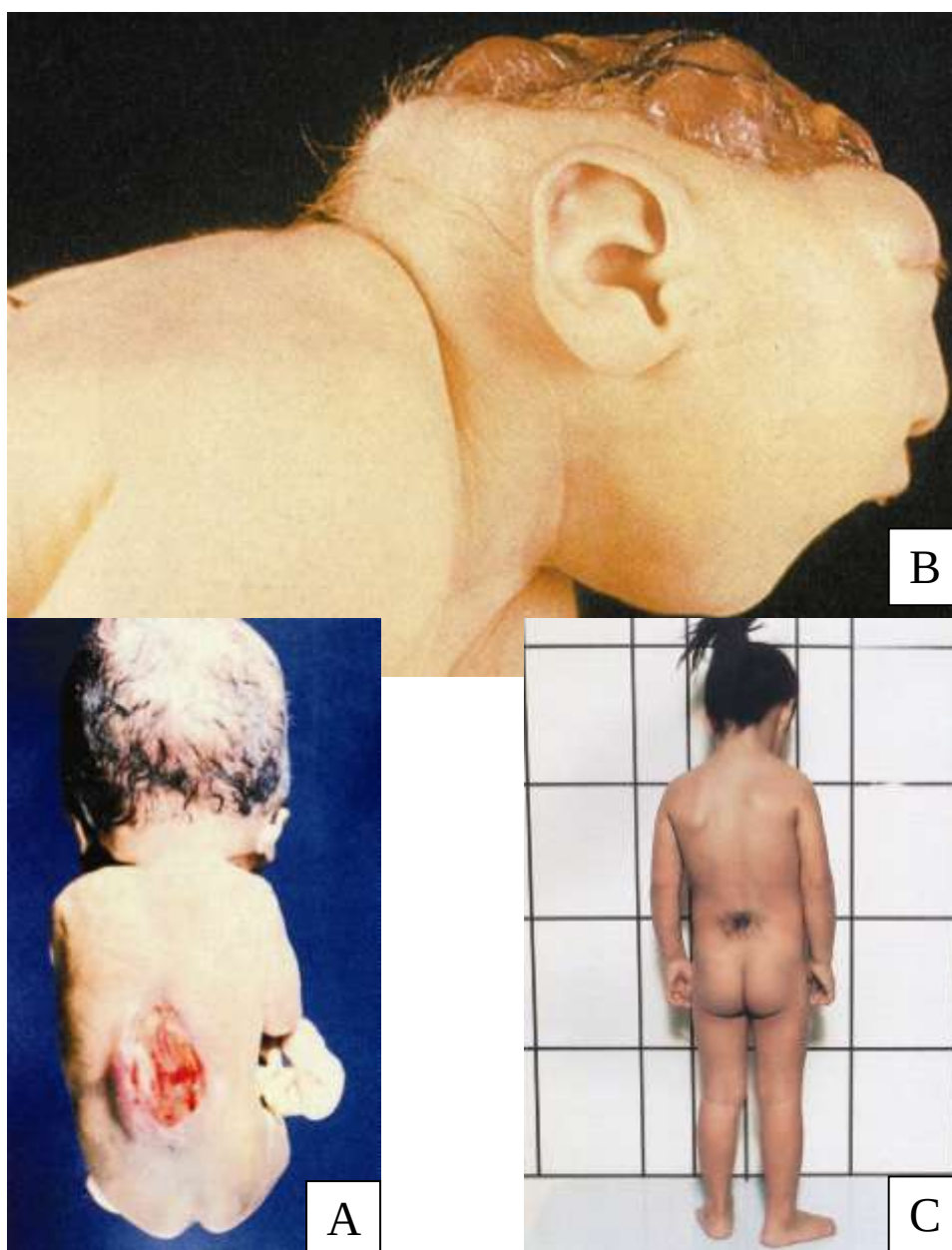


Figura 2. **A**, Espinha bífida com meningomielocoele. A deformidade é evidente ao nascimento como um defeito cutâneo elíptico sobre a coluna vertebral lombar. **B**, Anencefalia. A ausência da calvária expôs uma massa discóide de tecido intensamente vascularizado (cerebrovascular), no qual há estruturas neuroectodérmicas rudimentares. A lesão é limitada anteriormente por olhos formados normalmente e, posteriormente, pelo tronco cerebral (Fonte: RUBIN, E. et al, 2006, p. 1448-1449). **C**, Uma menina apresentando uma área com tufo de pêlos na região lombossacral, indicando o local de uma espinha bífida oculta (Fonte: MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N., 2008, p. 270).

REFLEXÕES

O ácido fólico é uma vitamina essencial para o organismo, pois atua como uma coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e na síntese de ácido nucléico DNA e RNA.

O ácido fólico participa da multiplicação celular sendo fundamental a sua ingestão no período periconcepcional e no início da gestação para a prevenção dos DFTN.

O desenvolvimento do tubo neural acontece entre a terceira e quarta semana do desenvolvimento embrionário, onde ocorre uma rápida multiplicação celular, dando origem ao cérebro e à medula espinal. Portanto, seu consumo é de suma importância para reduzir as malformações congênitas como a anencefalia e espinha bífida.

A estratégia em se administrar ácido fólico no período periconcepcional para a prevenção dessa malformação congênita é devido ao fato que 50% das gestações não são planejadas e na baixa aderência no consumo do ácido fólico.

Tal fato aponta a necessidade de atividades voltadas para a conscientização da população sobre a necessidade de ingerir ácido fólico. Preconiza-se uma divulgação sobre o enriquecimento alimentar, a orientação dietética e suplementos com ácido fólico, além da facilidade de acesso a esses produtos.

BIBLIOGRAFIA

1. BORRELLI, M. et al. Prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural pela administração de ácido fólico – desafio da saúde pública. **Arq. Med. ABC**, Santo André, v. 30, n. 1, p. 44-46, jan./jul., 2005. ISSN 0100-3992.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm. Acesso em: 03 jan. 2009.
3. BROWN, J. E. et al. Preditores do Nível de Folato nas Hemácias de Mulheres que Tentam Engravidar. **JAMABrasil**, v. 1, n. 1, nov., p. 79-88, 1997.
4. BUNDUKI, V. et al. Dosagem de Folatos Maternos e Fetais, Séricos e Eritrocitários em Malformações por Defeito de Fechamento do Tubo Neural no Feto. **RBGO**, v. 20, n. 6, p. 335-341, 1998.
5. COULTATE, T. P.; FRAZZON, J. **Alimentos: a química de seus componentes**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 227-229, 2004.
6. ESCOTT-STUMP, S. **Nutrição relacionada ao diagnóstico e tratamento**. 5. ed. São Paulo: Manole, 2007, p. 730-731.
7. EUCLYDES, M. P. **Nutrição do lactente: base científica para uma alimentação adequada**. 2. ed.rev. atual. Viçosa, p. 211-215, 2000.
8. GUTKOSKI, L. C. et al. Armazenamento da Farinha de Trigo Enriquecida com Ferro e Ácido Fólico e seu Efeito na Produção de Pão de Forma. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 18, n. 1, p. 93-100, jan./mar., 2007. ISSN 0103-4235.
9. LIMA, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T. Folatos em Vegetais: Importância, Efeito do Processamento e Biodisponibilidade. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 14, n. 1, p. 123-129, 2003. ISSN 0103-4235.
10. LIMA, J. A.; CATHARINO, R. R.; GODOY, H. T. Ácido Fólico em Leite e Bebida Láctea Enriquecidos – Estudo da Vida-de-Prateleira. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 24, n. 1, p. 82-87, jan./mar., 2004.
11. LOPES, M. A. B.; BUNDUKI, V.; ZUGALB, M. Como administrar o ácido fólico no período periconcepcional. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 349-362, oct./dec., 2004. ISSN 0104-4230.
12. LORENZI, T. F. Eritrócitos. In: AIRES, M.M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 63-74, 1991.
13. MAHAN, L.K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 10. ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 89-90.
14. MELLO, R. de A. **Embriologia humana**. São Paulo: Atheneu, p. 279-288, 2000.
15. MERLOS, M. A. Anencefalia. **ARS CVRANDI**. A revista da clínica médica. v. 28, n. 6, p. 82-108, jul., 1995. ISSN 0571-1320.
16. MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia básica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 41-42; 260-262, 2008.
17. NASSER, C.; NOBRE, C.; MESQUITA, S., et al. Semana da conscientização sobre a importância do ácido fólico. **J. Epilepsy Clín. Neurophysiol**, Porto Alegre, v. 11, n. 4, p. 201-203, 2005. ISSN 1676-2649.
18. NEUHAUSER, M.L. et al. Absorption of dietary and supplemental folate in women with prior pregnancies with neural tube defects and controls. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 17, n. 6, p. 625-630, 1998.
19. 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. 565-571, ago., 2009.

20. RAMOS, A. P.; OLIVEIRA, M. N. D. de; CARDOSO, J. P. Prevalência de Malformações Congênicas em Recém-Nascidos em Hospital da Rede Pública. **Rev. Saúde. Com.**, v. 4, n. 1, p. 27-42, 2008.
21. RUBIN, E. et al. **Patologia:** bases clinicopatológicas da medicina. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 229-231; 1447-1449, 2006.
22. SADLER, T. W.; ALMEIDA, J. M. de; MUNDIM, F. D. **Langman:** embriologia médica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 59-77, 2005.
23. SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p. 17-24, jan., 2007.
24. SCOTT, J.; RÉBEILLE, F.; FLETCHER, J. Review: Folic acid and folates: the feasibility for nutritional enhancement in plant foods. **J. Sci. Food Agric.**, v.80, n. 7, p. 795-824, 2000.
25. SHILS, M. E. et al. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. V. 1, 9. ed. Barueri: Manole, 2003.
26. TEIXEIRA NETO, F. **Nutrição Clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p. 74-75.
27. VALERIM, P. R. S. et al. Utilização do ácido fólico na prevenção de defeitos no fechamento do tubo neural. **Arq. Med. ABC**, Santo André, v. 32, supl. 1, p. S15, ago., 2007. ISSN 0100-3992.
28. VANNUCHI, H.; JORDÃO, JR. A. A. Vitaminas Hidrossolúveis. In: OLIVEIRA, J. E. D. de.; MARCHINI, J. S. **Ciências Nutricionais.** São Paulo: Sarvier, p. 191-207, 1998.
29. VIEIRA, M. N. C. M.; AMBRÓSIO, V. L. S.; JAPUR, C. C. Necessidades Nutricionais e Práticas Alimentares da Gestante. In: MONTEIRO, J. P.; JÚNIOR, J. S. C.; VANNUCHI, H. **Caminhos da Nutrição e Terapia Nutricional:** da concepção à adolescência. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 22-65, 2007.
30. VITOLLO, M. R. **Nutrição:** da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Rubio, 2009, p. 23.
31. WILLIAMS, S.R. **Fundamentos de Nutrição e Dietoterapia.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 1997, p. 138-139.
32. WISNIEWSKA, K.; WYSOCKI, J. The importance of folic acid in the primary prevention of congenital malformations. **Archives of Perinatal Medicine**, v. 14, n. 2, p. 32-40, 2008.