
Consequências da deficiência de ácido fólico Consequences of the deficiency of the folic acid

ARIELLA ANDRADE MARCHIORO¹
ANACHARIS BABETO DE SÁ-NAKANISHI²
PAULA ALINE ZANETTI CAMPANERUT²

RESUMO: O ácido fólico é um micronutriente que atua como coenzima necessária para a multiplicação celular, participando da síntese das purinas e pirimidinas, do ciclo homocisteína-metionina e do metabolismo de aminoácidos. Este trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica, e teve por finalidade descrever as consequências da deficiência de ácido fólico em vários estágios da vida de um indivíduo. A deficiência do ácido fólico pode desenvolver vários quadros patológicos, sendo que as principais consequências da mesma são os defeitos do tubo neural, que é a má formação do sistema nervoso central no início da embriogênese e que apresenta uma elevada morbimortalidade, e a Anemia Megaloblástica, muito comum em pacientes idosos ou com ressecções no jejuno. Em virtude do estilo de vida da população, da qualidade nutricional da mesma e das graves consequências que a deficiência do folato pode acarretar em um indivíduo, a Food and Drug Administration regulamentou a obrigatoriedade do enriquecimento de cereais manufaturados com ácido fólico a fim de reduzir o impacto das consequências da sua deficiência na população mundial.

Palavras-chave: Ácido Fólico. Anemia Megaloblástica. Defeitos do Tubo Neural Fetal.

ABSTRACT: Folic acid is a micronutrient that acts as coenzyme needed for cell multiplication, participating in the purines and pyrimidines synthesis, methionine-homocysteine cycle and amino acids' metabolism.

¹Aluna de Graduação do Curso de Farmácia da UNINGÁ – Av. Colombo 9727 Km 130, Cep 87070-810, Maringá-PR, e-mail: ariella_86@hotmail.com

²Professora Mestre do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

This work was carried out through a literature review, and was intended to its deficiency consequences in various stages of an individual life. The folic acid deficiency can develop several pathological tables, and the main consequences of that are the neural tube defects which is the poor training of central nervous system in early embryogenesis and which has a high morbimortality, and megaloblastic anemia, very common in elderly patients or with jejunum resection. Because of the population lifestyle, the nutritional quality of the same and the serious consequences that the folate deficiency may lead to an individual, the Food and Drug Administration regulates the manufactured cereal enrichment with folic acid to reduce the impact of its deficiency consequences on the world population.

Key-words: Folic acid. Megaloblastic Anemia. Foetal's Neural Tube Defects.

INTRODUÇÃO

O ácido pteroilmonoglutâmico, comumente denominado de ácido fólico, é uma vitamina hidrossolúvel que não é sintetizada pelos mamíferos, podendo ser encontrada em vegetais verdes como espinafre, aspargo, brócolis e couve, como também em vísceras, feijão, abacate, abóbora, batata, carne de vaca, carne de porco, cenoura, fígado, laranja, leite, maçã, milho, ovo e queijo. Esta vitamina também é sintetizada por bactérias presentes na flora intestinal, as bifidobactérias pertencentes ao gênero *Bifidobacterium*. Têm-se as espécies mais estudadas e utilizadas como probióticos: *B. bifidum*, *B. breve*, *B. lactis* e *B. longum*.

O ácido fólico pertence às vitaminas do complexo B, sendo caracterizada como vitamina B₉. A descoberta do ácido fólico ocorreu há mais 180 anos e incluiu dois Prêmios Nobel. As primeiras descrições foram realizadas por Combe e Addison em 1824, que publicaram uma série de relatos sobre a relação dessa vitamina com a anemia megaloblástica. Entretanto, o folato propriamente dito foi descoberto em 1930 e isolado em 1941 a partir das folhas do espinafre, o que justifica o seu nome, folato, do latim folha.

A ingestão adequada de ácido fólico varia de acordo com a idade e sexo. O requerimento diário desta vitamina é progressivo durante a infância, e essa necessidade se altera em situações nas quais ocorrem modificações do metabolismo, como na gestação e na lactação.

A deficiência deste micronutriente acarreta inúmeros danos à saúde, tais como Anemia Megaloblástica, parto prematuro, baixo peso ao nascer e defeitos do tubo neural (DTN). DTN são malformações ocorridas na fase inicial do desenvolvimento fetal, podendo levar a anencefalia ou espinha bífida.

Anemia Megaloblástica possui várias causas, sendo comum em pacientes com ressecções do jejuno, em pacientes que fazem uso de anticonvulsivantes e em idosos. Esse distúrbio leva o indivíduo a apresentar um quadro de palidez, apatia, fadiga e muitas vezes anorexia.

Devido desconhecimento acerca das conseqüências da deficiência de ácido fólico, tanto entre a população geral, como até mesmo entre profissionais da saúde, este trabalho procura disseminar conhecimentos úteis à prevenção e à redução dos danos provocados pela sua deficiência, utilizando para isso uma revisão bibliográfica através de livros, revistas científicas, periódicos e *sites* pertinentes ao assunto.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A ingestão inadequada de folato tem sido implicada no desenvolvimento ou aumento de alguns tipos de câncer, destacando o câncer colorretal, devido à mucosa intestinal ser um tecido de alta renovação e, portanto, dependente de folato para a correta duplicação do DNA (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

A carência desta vitamina em questão pode desencadear aborto espontâneo, síndromes hipertensivas da gravidez (pré-eclampsia), hemorragia, e retardo no crescimento uterino (LIMA; SAUNDERS; RAMALHO, 2002). Também podem ocorrer defeitos de fechamento do tubo neural, que devido à gravidade e morbimortalidade, tornam-se muito importante o aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal das malformações e a suplementação com o ácido fólico durante a gravidez (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Os Defeitos do Tubo Neural Fetal (DTNF) estão entre as principais conseqüências da deficiência de ácido fólico, devido ao impacto que este causa principalmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, devido à falta de serviços adequados para as crianças afetadas, má nutrição materna e maior exposição às infecções (PACHECO et al., 2006).

Outro distúrbio muito comum desencadeado pela deficiência de folato é a Anemia Megaloblástica. Esta por sua vez se destaca não pelo

seu impacto, mas por ser uma patologia comum, principalmente em idosos (CHANEY, 2003).

Anemia Megaloblástica

Definição:

A anemia é uma patologia caracterizada pela diminuição na concentração de hemoglobina, molécula responsável por transportar oxigênio e ferro aos tecidos e órgãos do organismo e também responsável pela coloração dos glóbulos vermelhos denominados eritrócitos. Essa patologia pode levar sérios problemas fisiológicos, visto que todas as células do organismo necessitam de oxigênio para realizar suas funções vitais, podendo citar como conseqüências mais freqüentes, a fadiga, o comprometimento da capacidade de aprendizagem, o retardo no crescimento, baixa resistência imunológica, entre outros. Em gestantes, também são freqüentes, o baixo peso ao nascer e o aumento na mortalidade perinatal (GARCIA et al., 1998).

A Anemia Megaloblástica é caracterizada pela síntese prejudicada de DNA. As primeiras células atingidas são aquelas cuja renovação é mais rápida, em particular, as células do epitélio gastrointestinal. Mesmo com a divisão celular lenta o desenvolvimento citoplasmático progride normalmente, assim as células tendem a serem grandes, com a razão RNA/DNA aumentada, e por isso são denominadas de megaloblásticas (BABIOR; BUNN, 1995).

Apesar da celularidade medular elevada a produção de eritrócitos está diminuída, anormalidade que se denomina eritropoiese ineficaz já que os progenitores eritróides megaloblásticos tendem a ser destruídos na medula óssea (BABIOR; BUNN, 1995).

Patogênese:

A deficiência de ácido fólico é desencadeada por inúmeros fatores, tais como uma ingestão inadequada deste micronutriente, que é comum na infância, na adolescência, na gravidez, na lactação, desnutrição e alcoolismo; devido à má absorção intestinal do folato que ocorre em casos de patologias como espru tropical, espru não tropical; através das interações medicamentosas com fármacos como fenitoína, barbitúricos e contraceptivos orais; através do metabolismo deficiente, que ocorre devido ao alcoolismo, hepatopatas, deficiência da enzima diidrofolato redutase, e a administração de drogas inibidoras da diidrofolato-redutase,

como o metotrexato, pirimetamina, triantereno, pentamidina, trimetoprim, e também por perda excessiva deste micronutriente como na hemodiálise e diálise peritoneal (BABIOR; BUNN, 1995). Garcia et al. (1998) descreve que ressecções de jejuno reduzem a área de absorção dos folatos podendo levar à carência desta vitamina.

As anemias hemolíticas com ou sem eritropoiese ineficaz necessitam de quantidades diárias elevadas de folato. Pacientes portadores de neoplasias podem desenvolver deficiência de folato geralmente multifatorial (anorexia, infecções, utilização de folato pelo tumor, entre outros) (GARCIA et al., 1998).

No entanto, a causa mais freqüente de deficiência desta vitamina ocorre em situações de necessidades aumentadas como na gravidez, lactação, infância, adolescência, taxa de renovação celular acelerada, hematopoiese aumentada (anemias hemolíticas crônicas), e distúrbios cutâneos esfoliativos crônicos (psoríase e dermatite) (BABIOR; BUNN, 1995).

Os autores acima descrevem ainda, que “a causa da anemia megaloblástica varia nas diferentes partes do mundo. Nas zonas temperadas, a deficiência de folato em alcoólatras e a anemia perniciosa são os tipos mais comuns de anemia megaloblástica”. Em algumas regiões próximas ao Equador, o espru tropical é uma patologia endêmica e é uma importante causa da Anemia Megaloblástica, enquanto na Escandinávia as infestações pelo parasita intestinal encontrado em peixes (*Diphyllobothrium latum*) pode ser a principal causa da alta incidência desta patologia (BABIOR; BUNN, 1995).

Sintomas:

Palidez, apatia, fadiga e anorexia são os sintomas mais comuns. Em geral, a língua se mostra lisa e avermelhada e algumas vezes dolorida. Pode causar ainda manifestações neurológicas como parestesias simétricas das extremidades. Como consequência da eritropoiese ineficaz, pode ser observada icterícia (GARCIA et al., 1998).

A patologia evolui progressivamente com fraqueza, dificuldade de caminhar, perda da coordenação motora, espasticidade, hiper-reflexia, clônus e sinal de Babinski. Também pode levar ao desenvolvimento de sintomas inespecíficos como sonolência, irritabilidade e baixo rendimento escolar (GARCIA et al., 1998).

Diagnóstico laboratorial:

Quando o volume corpuscular médio (VCM) excede 100 fl., denomina-se macrocitose eritrocítica, que é facilmente determinada com o auxílio de um contador automatizado de partículas que fornece um valor preciso e reprodutível do VCM (BABIOR; BUNN, 1995).

A presença de macrocitose significativa (VCM maior que 100 fl.) nem sempre caracteriza a presença de uma Anemia Megaloblástica. Existem outras causas de macrocitose como, por exemplo, doença hepática, hemólise, alcoolismo, hipotireoidismo e anemia aplásica. Quanto mais acentuada a macrocitose maior a probabilidade do paciente apresentar anemia megaloblástica. Adicionalmente, em pacientes gravemente anêmicos a contagem de leucócitos, plaquetas e reticulócitos é baixa (BABIOR; BUNN, 1995).

De acordo com os autores supracitados os leucócitos e neutrófilos mostram hipersegmentação do núcleo, achado característico de Anemia Megaloblástica. Também pode ser observados plaquetas aberrantes e deformadas e mitoses anormais. Além disso, a cromatina nuclear se encontra dispersa e se condensa peculiarmente.

Em um paciente gravemente megaloblástico até 90% dos precursores dos eritrócitos podem ser destruídos antes de serem liberados na corrente sanguínea. Ou seja, ocorre um aumento da destruição intramedular dos eritroblastos o que resulta em aumento da bilirrubina não-conjugada e da enzima ácido láctico desidrogenase no plasma (BABIOR; BUNN, 1995).

É importante determinar se existe deficiência específica de uma vitamina por meio da medição dos níveis séricos de folato e cobalamina. Também é utilizado para o diagnóstico de Anemias Megaloblásticas, os níveis séricos de ácido metilmalônico e homocisteína, ambos encontram-se elevados na deficiência de cobalamina e somente a homocisteína se encontra elevada na deficiência de folato (BABIOR; BUNN, 1995).

Defeitos do Tubo Neural

Defeitos do Tubo Neural são malformações do sistema nervoso central que ocorre em etapas iniciais da embriogênese devido ao desenvolvimento fetal alterado (BUNDUKI et al., 1998).

De acordo com Borrelli et al. (2005) o tubo neural é uma estrutura do embrião precursora da medula espinal e do encéfalo. O fechamento deste tubo preconiza a formação da calota craniana e da coluna vertebral que ocorre entre a terceira e quarta semana após a concepção. Quando

este fechamento é incompleto resulta na malformação denominada espinha bífida quando ocorre na coluna, e anencefalia quando ocorre no crânio.

Santos e Pereira (2007) concordam com o autor acima quando descrevem anencefalia e espinha bífida como anomalias mais comuns em casos de defeitos do tubo neural. Estas anomalias são as principais responsáveis pela morte perinatal, sendo que em geral são acompanhadas de um mau prognóstico (BUNDUKI et al., 1998).

Bunduki et al. (1998) esclarece que na espinha bífida ocorre um defeito na coluna vertebral que acomete danos vertebrais e neuronais associados. Portanto, o recém-nascido cresce com paralisia dos membros inferiores, graus variados de incontinência intestinal e urinária, como também retardo mental. Nunes et al. (2006) descreve que a gravidade da espinha bífida varia desde o aparecimento do tipo oculto, o que não acarreta importância clínica, até o de uma espinha completamente aberta, resultando em incapacidade neurológica grave e morte.

A mielomeningocele é a anomalia mais grave e comum de espinha bífida. É caracterizada por uma projeção em fundo de saco com parte da medula, e protrusão das meninges a partir da abertura na coluna vertebral. Essa malformação é mais freqüente na região lombo-sacra, entretanto pode ocorrer em qualquer nível da coluna (NUNES et al., 2006). Rocco; Saito; Fernandes (2007) descrevem que a mielomeningocele ocorre em 85% dos casos de defeitos do tubo neural.

A participação do ácido fólico no processo etiológico dos DFTN vem sendo discutida desde 1965 (BUNDUKI et al., 1998). Sendo a deficiência desta vitamina o principal fator responsável pelo desencadeamento desse distúrbio. Além da deficiência deste micronutriente, outros fatores de risco contribuem para esta patologia como, o aparecimento de outros casos de defeitos do tubo neural na família e idade avançada do pai ou da mãe (NUNES et al., 2006).

O crescimento fetal e o desenvolvimento normal do sistema nervoso podem ser afetados pela deficiência de ácido fólico, já que esta exerce influência na síntese de ácidos nucléicos e de proteínas, e impedem uma eritropoiese materna eficaz em um momento de intensa atividade metabólica (MELO, 2004). Parafrazeando Thame et al., (1998) “o ácido fólico participa de numerosas reações metabólicas indispensáveis para a síntese normal de DNA e sua deficiência tem sido relacionada com os defeitos de tubo neural”.

Rocco; Saito; Fernandes (2007) confirmam a afirmação descrevendo que mulheres com dieta pobre em ácido fólico possuem uma maior chance de terem filhos afetados por esta patologia.

Estas anomalias congênitas possuem prevalência similar entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Entretanto, o impacto é mais relevante no segundo, devido à escassez de serviços adequados para o cuidado destas crianças, e também ao maior índice de exposição para infecções e a má nutrição materna (PACHECO et al., 2006).

Durante a gravidez é impossível para a mãe cobrir as necessidades de ferro e ácido fólico exclusivamente a partir da dieta, razão pela qual a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Instituto Internacional de Ciências da Vida (IISI) e a Fundação das Nações Unidas pela Infância (UNICEF) sugerem reunir esforços multiprofissionais para desenvolver programas de suplementação e educação nutricional baseado na cultura alimentar. Estas ensinam práticas alimentares que contribuem para diminuir as perdas deste nutriente e melhorar sua biodisponibilidade, tais como processos adequados de cocção e supressão da ingestão com alimentos que tenham alta quantidade de vitamina C a fim de melhorar a biodisponibilidade do folato no organismo (PARRA et al., 2005).

Alguns países como o Canadá implementaram a fortificação de alimentos com ácido fólico o que reduziu a prevalência de defeitos do tubo neural de 1,13 por 1000 gestações para 0,58 por 1000. Para isso, foi adicionado de 0,1 a 0,2 miligramas de folato diário na dieta desta população através dos produtos à base de grãos de cereais (FONSECA et al., 2003). A partir da suplementação de folatos nos alimentos tem-se observado uma redução considerada no surgimento dessas malformações (PACHECO et al., 2006).

A deficiência de cobalamina também é um fator de risco para DTNF, pois a mesma desencadeia ineficiência na transferência de nutrientes materno-fetal. Esta carência está associada com níveis elevados de homocisteína sérica em mulheres que já tiveram crianças afetadas por DFTN (MELO, 2004, apud STEEGERS-THEUNISSEN et al., 1994).

Diagnóstico Laboratorial:

Durante o pré-natal são realizados vários exames para triagem, sendo que o mais empregado é a dosagem de alfa-feto proteína (AFP) no sangue materno. Tal exame deve ser realizado durante a 16^a e a 18^a semana de gestação, sendo através de um método simples. A sensibilidade desse exame é de 65%, mas pode chegar a 90% quando

somado a ultra-sonografia (diagnóstico complementar) realizada neste mesmo período gestacional (NUNES et al., 2006).

Thame et al., (1998) acrescenta que a dosagem da enzima acetilcolinesterase no líquido amniótico também é utilizada como diagnóstico.

Tratamento:

De acordo com Nunes et al. (2006) as condutas iniciais em casos de recém-nascidos com mielomeningocele é o tratamento cirúrgico da lesão, tendo como objetivo evitar as morbidades associadas a esta anormalidade, como por exemplo, a hidrocefalia (NUNES et al., 2006). Os mesmos autores deixam claro que tal cirurgia só pode ser realizada em casos específicos.

Para déficits motores relacionados a esta doença é realizado correção ortopédica através de tratamento fisioterápico, de acordo com a complexidade da lesão (NUNES et al., 2006). O mesmo autor ainda visa um tratamento precoce realizado por equipe multidisciplinar, sendo necessário também psicólogo semanal, facilitando a inclusão do paciente na sociedade.

Epidemiologia:

Segundo Santos e Pereira (2007), a deficiência do ácido fólico é o mais importante fator de risco para os defeitos do tubo neural identificado até hoje. A deficiência alimentar deste micronutriente é freqüente entre as mulheres grávidas, sendo que mais de um terço das gestantes no mundo apresentam déficit dessa vitamina. Em gestações múltiplas a incidência é oito vezes maior e parece estar aumentada em adolescentes grávidas (NOGUEIRA; PARENTE; COZZOLINO, 2003).

A prevalência dos Defeitos de Formação do Tubo Neural (DFTN) varia em diferentes países e regiões. É muito baixa na Finlândia (0,4/1000 nascimentos), alta no México (3,3/1000 nascimentos) e muito alta no Sul do País de Gales (até 12,5/1000 nascimentos). Nos Estados Unidos, situam-se em torno de 1/1000 nascimentos. Há ainda a possibilidade de essas freqüências estarem subestimadas quando se considera que muitas gestações são natural ou deliberadamente interrompidas. São escassas as publicações no Brasil sobre a prevalência dos DFTN (PACHECO et al., 2006).

De acordo com Thame et al., (1998) “na cidade de São Paulo, o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) registrou 1 caso de DFTN em cada 800 nascimentos no período de 1982 a 1984. Em estudo mais recente de Borrelli et al. (2005) foi observado na região de Santo André 1,9 casos a cada 1000 nascimentos.

Bunduki (1998) descreve “o risco de recorrência da patologia em gestantes com antecedentes obstétrico de DFTN está estimado em 2 a 3%, ou seja, cerca de 10 vezes maior que o risco da população geral para a primeira ocorrência”.

Santos e Pereira (2007) ressaltam a importância de incluir os defeitos do tubo neural na lista de doenças de notificação compulsória com o objetivo de determinar sua prevalência nas diferentes regiões do país.

Produtos enriquecidos com ácido fólico:

De acordo com Lima; Catharino; Godoy (2004), “o ácido fólico é uma vitamina, que desempenha funções importantes e vitais ao organismo, o que justifica seu uso nos processos de enriquecimento dos alimentos”.

O lançamento de produtos enriquecidos com ácido fólico tem como objetivo auxiliar na prevenção e no controle de doenças desencadeadas pela sua deficiência (CATHARINO; GODOY, 2001). Tendo este micronutriente como fator mais importante para a prevenção de defeitos do tubo neural, a Food and Drug Administration (FDA) em 1998 nos Estados Unidos, determinou o enriquecimento de cereais manufaturados como farinha, arroz, pães, macarrão, entre outros com ácido fólico na concentração de 0,14 miligramas a cada 100 gramas de produto. Sendo que, esta fortificação deveria ser realizada com a forma sintética do folato, pois é mais biodisponível que o folato presente naturalmente nos alimentos (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Segundo Santos e Pereira (2007) “o programa de fortificação no Canadá estabeleceu 0,15 miligramas a cada 100 miligramas de farinha, e este nível de fortificação com folato foi estimado reduzir a incidência de defeitos do tubo neural em 22%”.

No Brasil, o Ministério da Saúde, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), regulamentou a partir de maio de 2002 a adição de 100 microgramas de ácido fólico para cada 100 gramas de farinha de trigo e milho, além dos produtos

derivados do milho comercializado no Brasil, o que deve reduzir a prevalência de deficiência que encontramos (FONSECA et al., 2003, p. 7).

De acordo com Nunes et al. (2006) é a resolução nº. 344 da ANVISA que regulamenta o enriquecimento destas farinhas com ferro e ácido fólico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido fólico é um micronutriente indispensável para o organismo, pois atua como coenzima necessária para a multiplicação celular, onde participa da síntese das purinas e pirimidinas durante a replicação do DNA, do ciclo homocisteína-metionina e do metabolismo de aminoácidos.

Este micronutriente não é sintetizado pelos mamíferos, portanto se faz necessário a ingestão do mesmo através da dieta. Recomenda-se que a ingestão de ácido fólico ocorra através de alimentos que não tenham passado por cocção, para evitar perdas nutricionais, pois o mesmo é vulnerável a este processo.

O folato é de fundamental importância durante a gestação, pois nesta fase, a eritropoiese materna está aumentada e os tecidos do feto estão se formando rapidamente, portanto, tem-se uma maior necessidade desta coenzima para a multiplicação celular.

Defeitos do Tubo Neural Fetal e Anemia Megaloblástica são as principais conseqüências da deficiência de ácido fólico. Sendo que a primeira se caracteriza pela má formação do Sistema Nervoso Central em etapas iniciais da embriogênese, que mesmo não sendo tão freqüente se destaca pela morbimortalidade elevada. Já a Anemia Megaloblástica é mais comum, e as causas são bastante amplas, tendo como as principais, aumento da demanda do ácido fólico, e ressecções no jejuno. Essa anemia ocorre devido à síntese prejudicada de DNA, causando uma eritropoiese ineficaz e atingindo inicialmente células que estão em constante renovação, como por exemplo, o epitélio gastrointestinal.

Dada a importância do ácido fólico durante a gestação, na prevenção de defeitos do tubo neural e outras complicações comuns ligadas à gravidez como anemia e baixo peso ao nascer, foi determinado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1998, a obrigatoriedade de enriquecimento de cereais manufaturados com folato, sendo que esta fortificação é a medida mais relevante de saúde coletiva, pois as

alterações no tubo neural ocorrem nas primeiras semanas de gestação, antes mesmo que a mulher procure um serviço de pré-natal.

Devido às graves conseqüências da deficiência de ácido fólico existe a real necessidade de conscientização do uso deste micronutriente através da alimentação, tanto pela população em geral como pelos profissionais da área da saúde.

REFERÊNCIAS

- BABIOR, B.M.; BUNN, H. F. Anemias Megaloblásticas. In: BRAUNWALD, E. et al. **Medicina interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: Harrison, 1995, p.716-23.
- BALUZ, K.; CARMO, M.G.T.; ROSAS, G. O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão. **Rev Bras Cancerol**, v.48, n.4, p.597-607, 2002.
- BORRELLI, M. et al. Prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural pela administração de ácido fólico – desafio da saúde pública. **Arq Méd ABC**, v.30, n.1, p.44-6, 2005.
- BUNDUKI, V. et al. Dosagem de Folatos Maternos e Fetais, Séricos e Eritrócitos em Malformações por Defeito de Fechamento do Tubo Neural no Feto. **Rev Bras Ginecol Obstetr**, v.20, n.6, p.335-41, 1998.
- CATHARINO, R.R.; GODOY, H.T. Otimização de determinação de ácido fólico em leites enriquecidos através da análise de superfície de resposta. **Ciência Tecnol Alimentos**, v.21, n.3, p.326-9, 2001.
- CHANEY, S.G. Princípios de Nutrição II: Micronutrientes. In: DEVLIN, T.M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 5. ed. São Paulo: Edgard Blücher Ltda, 2003.
- DEVINCENZI, M.U. et al. Ácido Fólico: sua importância em situações fisiológicas do ciclo vital. **Compacta Nutrição: de Projetos Médicos**, São Paulo, 2008.
- FONSECA, V.M. et al. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. **Rev Bras Epidemiol**, v.6, n.7, p.319-25, 2003.
- GARCIA, L.Y.C. et al. Anemias carenciais na infância. **Pediatria**, v.20, n.2, p.112-25, 1998.
- LIMA, J.A.; CATHARINO, R.R.; GODOY, H.T. Ácido fólico em leite e bebida láctea enriquecidos – estudo da vida – de – prateleira. **Ciência Tecnol Alimentos**, v.24, n.1, p.82-7, 2004.
- LIMA, H.T.; SAUNDERS, C.; RAMALHO, A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. **Rev Bras Saúde Materno Infantil**, v.2, n.3, p.303-11, 2002.
- MELO, G.J.O. A importância do ácido fólico para o desenvolvimento embrionário e seu papel protetor de ocorrência de gestações afetadas pelos defeitos do tubo neural. **Cadernos Interdisciplinares: Saúde Tecnologia e Questão social**, v.1, n.1, p.1-20, 2004.
- NOGUEIRA, N.N.; PARENTE, J.V.; COZZOLINO, S.M.F.; Mudanças na concentração plasmática de zinco e ácido fólico em adolescentes grávidas submetidas a diferentes esquemas de suplementação. **Cad Saúde Pública**, v.19, n.1, p.155-60, 2003.

- NUNES, A.P. et al. Mielomeningocele torácica: repercussões e formas de prevenção. **Rer Paul Pediatr**, v.24, n.3, p.285-8, 2006.
- PACHECO, S.S. et al. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP:2000-2004. **Rev Bras Saúde Materno Infantil**, v.6, n.1, p.35-42, 2006.
- PARRA, B.E. et al. Evaluación de la educación nutricional y um suplemento para prevenir la anemia durante la gestación. **Revista del Instituto de Salud**, v.25, n.2, p.211-18, 2005.
- ROCCO, F.M.; SAITO, E.T.; FERNANDES, A.C. Perfil dos pacientes com mielomeningocele da Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) em São Paulo-SP Brasil. **Acta Fisiatr**, v. 14, n.3, p.130-3, 2007.
- SANTOS, L.M.P.; PEREIRA, M.Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cad Saúde Pública**, v.23, n.1, p.17-24, 2007.
- THAME, G. et al. Folato, Vitamina B12 e Ferritina Sérica e Defeitos do Tubo Neural. **Rev Bras Ginecol Obstetr**, v.20, n.8, p.449-53, 1998.

Enviado em: dezembro de 2008.
Revisado e Aceito: maio de 2009.

