

Impacto da Suplementação de ácido fólico na prevenção de malformações do tubo neural: uma análise das evidências científicas

Impact of folic acid supplementation on the prevention of neural tube defects: an analysis of scientific evidence

Christian de Andrade Oliveira¹

E-mail: christian.andrade.oliveira@gmail.com

Marianne de Oliveira Falco Salha²

¹Discente do curso Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

²Doutora em Ciência da Saúde, Universidade Federal de Goiás. Docente do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

Resumo

Objetivos: Avaliar a associação entre a suplementação periconcepcional de ácido fólico e a redução da ocorrência de defeitos do tubo neural (DTN).

Métodos: Revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA. A busca foi realizada na base *PubMed/MEDLINE*, com aplicação da estratégia PICOS para a seleção de estudos de coorte e caso-controle publicados entre 2014 e 2024, envolvendo mulheres que receberam suplementação de ácido fólico no período periconcepcional.

Resultados: Foram identificados 297 artigos, dos quais 8 atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos apontaram redução significativa da prevalência de DTN em populações expostas à suplementação ou fortificação alimentar, com quedas de até 84% na China e 68% em programas com fortificação de farinha. A adesão precoce, iniciada antes da concepção e mantida no primeiro trimestre, foi crucial para a efetividade. Fatores como baixa adesão e exposição ambiental ao arsênio comprometeram a efetividade em algumas populações. O impacto econômico das políticas de prevenção foi positivo, com estimativas de economia de até 15 vezes o valor investido em fortificação.

Conclusão: Conclui-se que a suplementação periconcepcional com ácido fólico é uma medida efetiva, segura e custo-efetiva para a prevenção de DTN, especialmente quando integrada a políticas públicas de fortificação alimentar, educação em saúde e estratégias de vigilância nutricional e ambiental.

Palavras-chave: Ácido Fólico, Cuidado Pré-Concepcional, Defeitos do Tubo Neural, Gestantes, Mulheres

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the association between periconceptional folic acid supplementation and the reduction in the occurrence of neural tube defects (NTDs).

Methods: This is a systematic review conducted in accordance with PRISMA guidelines. The search was performed in the PubMed/MEDLINE database using the PICOS strategy to select cohort and case-control studies published between 2014 and 2024, involving women who received folic acid supplementation during the periconceptional period.

Results: A total of 297 articles were identified, of which 8 met the inclusion criteria. The selected studies showed a significant reduction in the prevalence of NTDs in populations exposed to supplementation or food fortification, with reductions of up to 84% in China and 68% in flour fortification programs. Early adherence, starting before conception and maintained throughout the first trimester, was essential for intervention effectiveness. Factors such as low adherence and environmental exposure to arsenic compromised the effectiveness in some populations. The economic impact of prevention policies was positive, with savings estimated at up to 15 times the amount invested in fortification programs.

Conclusion: Periconceptional folic acid supplementation is an effective, safe, and cost-effective measure for preventing NTDs, especially when integrated with public policies on food fortification, health education, and nutritional and environmental surveillance strategies.

Keywords: Folic Acid; Preconception Care; Neural Tube Defects; Women; Pregnant Women.

Introdução

Os defeitos do tubo neural (DTN) são malformações congênitas graves do sistema nervoso central, que resultam da falha no fechamento do tubo neural durante as primeiras semanas da gestação, especificamente entre o 21º e o 28º dia após a concepção.¹¹ As manifestações clínicas mais comuns incluem anencefalia, espinha bífida e encefalocele, sendo a anencefalia frequentemente incompatível com a vida, enquanto a espinha bífida acarreta sequelas motoras, neurológicas e urológicas que demandam cuidados complexos ao longo da vida.^{4,28}

Estudos têm demonstrado que a suplementação com ácido fólico no período periconcepcional é uma das medidas mais eficazes para a prevenção primária dos DTN. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a ingestão de 400 µg/dia de ácido fólico por todas as mulheres em idade fértil, iniciando pelo menos um mês antes da concepção e mantendo até o fim do primeiro trimestre gestacional.⁴⁰ Essa estratégia tem sido associada a uma redução de até 70% na incidência dessas malformações em diferentes contextos populacionais.^{4,18}

No entanto, a adesão à suplementação ainda é considerada insatisfatória em muitos países, especialmente entre mulheres com gestações não planejadas ou com acesso limitado aos serviços de saúde. Como resposta a esse cenário, diversas nações adotaram políticas de fortificação obrigatória de alimentos com ácido fólico como forma de alcançar uma cobertura mais ampla, especialmente em populações vulneráveis.^{14,24} No Brasil, a fortificação obrigatória de farinhas de trigo e milho foi regulamentada em 2002 pela ANVISA, entrando em vigor em 2004.¹

Apesar das estratégias adotadas, persistem desafios relacionados ao monitoramento da eficácia dessas ações e à equidade no acesso aos suplementos, o que reforça a importância de revisões que analisem os efeitos da suplementação de ácido fólico na prevenção de DTN, à luz das evidências mais recentes e de diferentes contextos populacionais.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa conduzida segundo as diretrizes *do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, nas bases de dados *PubMed/MEDLINE e Web of Science* em março de 2025. A estratégia de busca foi delineada com base na estrutura PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*), e esta apresentada no Quadro 1. A estratégia de busca completa está descrita no Quadro 2.

Quadro 1. Critérios PICO’s para inclusão dos estudos

Parâmetros	Estratégia de busca
População	Mulheres adultas em idade reprodutiva e maiores de 19 anos, incluindo gestantes e não gestantes, desde que no período pré-concepcional ou periconcepcional
Intervenção	Suplementação de ácido fólico em doses variando de 400 µg a 5 mg/dia
Comparação	Ausência de suplementação ou uso inadequado
Desfecho	Prevalência de defeitos do tubo neural (DTN) em recém-nascidos, incluindo espinha bífida, anencefalia e encefalocele
Tipo de estudo	Coorte e caso-controle

Quadro 2. Descrição da estratégia de busca

Parâmetros	Estratégia de busca
<i>Pubmed</i>	<i>(“Female”[MeSH] OR “Preconception Care”[MeSH] OR Pregnancy[MeSH] OR “Pregnant Women”[MeSH] OR “Prenatal Care”[MeSH] OR “Women”[MeSH:noexp] OR childbearing[tw] OR child-bearing[tw] OR gestation*[tiab] OR conception*[tw] OR maternal[tw] OR nonpregnant[tw] OR non-pregnant[tw] OR periconception*[tw] OR preconception*[tw] OR prenatal*[tw] OR pregnancy[tw] OR pregnancies[tw] OR pregnant[tw] OR ((women[tiab] OR woman[tiab]) AND (“5-Me-THF*” OR “5-methyltetrahydrofolate” OR “5-methyltetrahydropteroylpentaglutamate”[Supplementary Concept] OR “5-methyltetrahydrofolate triglutamate”[Supplementary Concept] OR “folacin”[tw] OR “folate”[tw] OR “folic acid”[MeSH] OR “folic acid”[tw] OR “folvite”[tw] OR MTHFR[tw] OR</i>

	<i>“Methylenetetrahydrofolate reductase”[tw] OR “vitamin b 9”[tw] OR “vitamin b9”[tw] OR “vitamin m”[tw] OR “Pteroylglutamic Acid”[tw])</i> <i>AND</i> <i>(Acrania[tw] OR Acranias[tw] OR Craniorachischises[tw] OR Diastematomyelia[tw] OR Diastematomyelias[tw] OR Exencephaly[tw] OR Exencephalies[tw] OR Iniencephalies[tw] OR “neural tube defects”[MeSH] OR “neural tube damage”[All Fields] OR “neural tube defect”[All Fields] OR “neural tube defects”[All Fields] OR “neural tube disorders”[All Fields] OR “Neural tube defect, folate-sensitive”[Supplementary Concept] OR “Neurenteric Cyst”[tw] OR “Neurenteric Cysts”[tw] OR “Neuroenteric Cyst”[tw] OR “Neuroenteric Cysts”[tw] OR “Occult Spinal Dysraphism”[tw] OR “Occult Spinal Dysraphisms”[tw] OR “spina bifida”[All Fields] OR “Spinal Cord Myelodysplasias”[tw] OR “Tethered Cord Syndrome”[tw] OR “Tethered Cord Syndromes”[tw] OR “Tethered Spinal Cord Syndrome”[tw])</i>
--	---

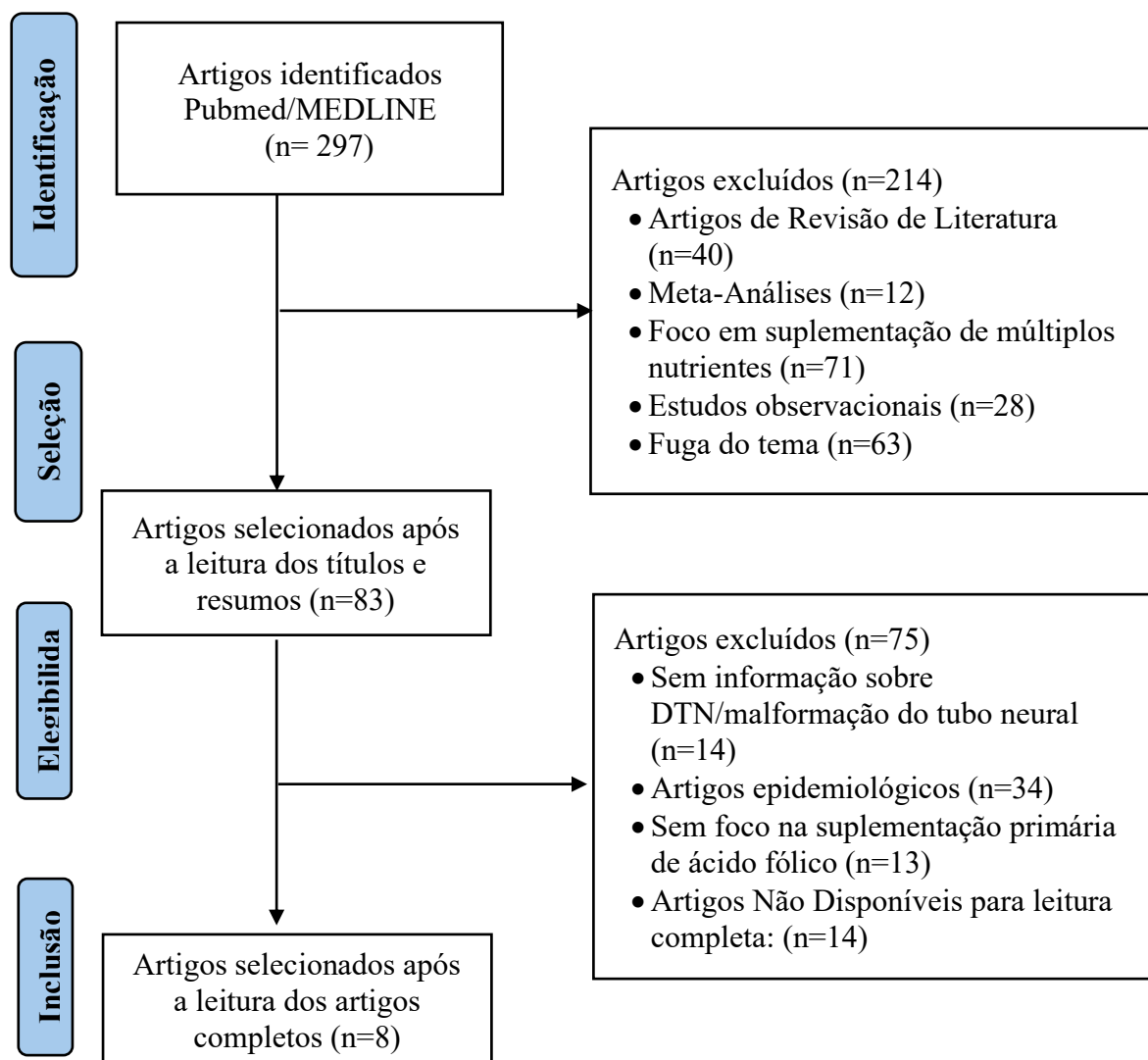
Foram incluídos estudos observacionais (coorte e caso-controle) que avaliaram a suplementação isolada de ácido fólico administrada no período anterior à concepção ou até o final do primeiro trimestre gestacional, com desfechos relacionados a DTN. Foram excluídos revisões sistemáticas, meta-análises, estudos com suplementação múltipla sem análise isolada de ácido fólico ou cuja análise fosse realizada em relação à fortificação de alimentos, estudos cuja população-alvo não incluía mulheres com potencial gestacional ou com recorte exclusivo em adolescentes, artigos que não especificaram o desfecho relacionado a DTN, publicações duplicadas, indisponíveis em texto completo.

A triagem dos artigos foi realizada em três etapas: (1) leitura de títulos e resumos; (2) leitura na íntegra para avaliação dos critérios de elegibilidade; (3) extração sistemática de dados. Todas as etapas foram realizadas por dois revisores de forma independente, com resolução de divergências por consenso. As informações extraídas incluíram: autores, ano de publicação, país, desenho do estudo, dose e duração da suplementação, forma de prevenção (primária ou secundária), tipo de intervenção (suplementação), desfechos observados e fatores associados. A síntese dos dados foi realizada de forma qualitativa, categorizando os estudos conforme o tipo de intervenção e região geográfica.

A busca inicial na base *PubMed* identificou 297 artigos, dos quais 214 foram excluídos durante a fase de Identificação por não atenderem aos critérios de inclusão: revisões literárias (40 artigos), meta-análises (12 artigos), foco em suplementação múltipla de nutrientes (71 artigos), estudos observacionais (28 artigos) e desvios do tema principal (63 artigos). Após a leitura de títulos e resumos, 83 artigos foram selecionados para leitura do título e resumo. Destes, 74 foram excluídos na fase de elegibilidade devido à ausência de dados sobre defeitos do tubo neural (14 artigos), abordagem epidemiológica (34 artigos), falta de foco na suplementação primária de ácido fólico (13 artigos) e indisponibilidade para leitura completa (14 artigos). Ao final, oito artigos foram incluídos para análise (Figura 1).

Figura 1

Fluxograma da seleção de artigos



DTN: Defeito do Tubo Neural;

Tabela 1. Principais resultados dos estudos selecionados para revisão

Autores/ Ano/ Local	Delineament o/tempo de seguimento	População	Intervenção de EAN	Período de intervenção	Principais resultados	Conclusões
Kondo <i>et al.</i> , ²⁵ 2015/ Japão	Estudo caso- controle 2001 a 2012	360 mães de crianças com espinha bífida e 2.333 controles	Suplementação de ácido fólico (400 µg/dia) no período periconcepcional.	Período periconcepcional (4 semanas antes a 12 semanas após a concepção).	Mulheres que não suplementaram FA tiveram risco 2,5 vezes maior de ter filhos com espinha bífida (IC 95%: 1,72–3,64)	A suplementação de ácido fólico reduz significativamente o risco de espinha bífida.
Bupp <i>et al.</i> , ⁸ 2015/Car olina do Sul, EUA	Estudo de Coorte 20 anos de vigilância	1046 casos de DTN (615 com dados de ácido fólico)	Uso de ácido fólico periconcepcional materno	Período periconcepcional	A suplementação periconcepcional de ácido fólico reduziu a taxa geral de DTN em 65% em 20 anos (de 1,87 para 0,66/1.000 nascimentos). Entre gestações subsequentes de mulheres com histórico de DTN, a recorrência foi de 0,4% com ácido fólico versus 8,5% sem uso. Apesar disso, 26,8% dos casos de DTN ocorreram mesmo com uso de ácido fólico, sendo mais frequentes em espinha bífida com anomalias associadas (40,4% vs. 25,2% em casos isolados; P=0,02)	O uso de ácido fólico periconcepcional não impede totalmente os DTN, mas reduz significativamente sua recorrência especialmente em gestações subsequentes de mulheres com histórico de DTN.

Xia <i>et al.</i> , ⁴² 2015/China	Estudo de coorte 1997 a 2011	Bebês nascidos na Província de Henan (1997-2011)	Suplementação de ácido fólico com a administração diária de 400 µg iniciando 3 meses antes da gravidez e continuando até 3 meses após a concepção	Administração diária iniciando 3 meses antes da gravidez e continuando até 3 meses após a concepção	A taxa média de malformações congênitas foi de 86,2 casos por 10.000 nascimentos. DTN, que eram a anomalia mais comum, diminuíram 84% entre 1997 e 2011	A suplementação com ácido fólico demonstrou ser efetiva na redução dos DTN, com queda de 84% no período estudado. Contudo, os dados revelam um aumento dessas anomalias em áreas urbanas e entre gestantes com idade avançada, além de maior ocorrência de interrupções de gravidez por malformações graves.
Kondo <i>et al.</i> , ²⁴ 2017/Japão	Estudo de Caso-controle 2001 a 2012	Mulheres que deram à luz entre 2001 e 2012 360 mulheres que tiveram filhos com espinha bífida (casos) e 2333 mulheres que tiveram filhos sem espinha bífida (controles)	Suplementação com ácido fólico	Período periconcepcional	Foi comprovada a eficácia do ácido fólico na prevenção da ocorrência ou recorrência de DTN quando administrado antes e no início da gravidez.	O estudo confirma o papel do ácido fólico tanto na prevenção primária quanto secundária de DTN, reforçando a recomendação de sua administração antes da concepção e nas primeiras semanas de gestação. Ausência de ingestão de ácido fólico durante o período periconcepcional (4 semanas antes a 12 semanas após a concepção) é um fator de risco significativo para ter um recém-nascido com espinha bífida.

Liu <i>et al.</i> , ²⁶ 2018/China	Estudo de Coorte 1993 a 1996	30.801 nascidos vivos únicos	Suplementação de ácido fólico por comprimido 400 ug todos os dias	Primeiro trimestre	Redução significativa na prevalência de DTN	O estudo demonstra redução significativa nos casos de DTN e anencefalia nos recém-nascidos. A prevalência geral de DTN foi de 6.4% entre bebês cujas mães não usaram AF, caindo para 1.3% entre aquelas cujas mães usaram.
De La Fournière <i>et al.</i> , ¹³ 2020/França	Estudo de Coorte 2006 a 2016	186.061 gestações	Prescrição e dispensação de ácido fólico (0,4 mg ou 5 mg) no período periconcepcional	8 semanas antes da concepção até 12 semanas de gestação	Não houve redução na prevalência de DTN	A suplementação pode reduzir DTN (como demonstrado em outros países), no entanto sua implementação na França entre 2006-2016 não resultou em diminuição significativa da prevalência dessas malformações, provavelmente devido à baixa adesão (14,3%).
Jin <i>et al.</i> , ²² 2020/China	Estudo de Coorte 2013 a 2018	71.101 mulheres	Adesão ao uso de suplementação de ácido fólico periconcepcional	Período periconcepcional, 3 meses antes a 3 meses após a concepção	A suplementação reduziu em 83% o risco de DTN, com incidência de 4,80/10.000 entre as que usaram, contra 29,80/10.000 entre as que não usaram	A análise demonstra que a suplementação periconcepcional de ácido fólico está associada a uma redução significativa na ocorrência de DTN, sublinhando seu impacto positivo na saúde fetal quando adotada no período adequado.

Wei <i>et al.</i> , ³⁶ 2024/ Bangladesh	Estudo de Caso-Controle Dezembro 2016 a Dezembro 2022	294 lactentes com espinha bífida e 163 controles	Ingestão materna de ácido fólico	Administração durante a gravidez	O ácido fólico reduziu o risco de espinha bífida (OR=0,50) apenas em mães com baixos níveis de arsênio (<0,46 µg/g), sem efeito protetor (OR=1,09) em níveis elevados	O estudo demonstra que o efeito protetor do ácido fólico contra defeitos do tubo neural depende dos níveis de exposição ao arsênio. Enquanto o ácido fólico mostrou-se eficaz em gestantes com baixas concentrações de arsênio (<0,46 µg/g), nenhum benefício significativo foi observado quando os níveis de arsênio eram elevados. Esses resultados indicam que a exposição ao arsênio compromete a eficácia da suplementação com ácido fólico na prevenção de malformações.
--	--	---	-------------------------------------	--	--	--

DTN: Defeito do Tubo Neural;

Resultados

Em dois estudos japoneses conduzidos por Kondo *et al.*^{14,15} observou-se que mulheres que não utilizaram suplementação apresentaram risco 2,5 vezes maior de terem filhos com espinha bífida (IC95%: 1,72–3,64). Além disso, a ausência de suplementação foi um fator de risco relevante mesmo entre aquelas que utilizaram anticonvulsivantes, evidenciando a importância de estratégias específicas para populações de risco.

Na China a eficácia das intervenções foi evidenciada por diferentes estudos. Programas de suplementação implementados entre 1997 e 2011 resultaram em queda de 84% na prevalência de DTN, enquanto a adesão à suplementação reduziu o risco em 83% (4,80 vs. 29,80 casos por 10.000 nascimentos).^{12,25}

A fortificação de alimentos destacou-se como estratégia complementar, com redução de 68% nos casos de DTN após a adição de ácido fólico à farinha na China, acompanhada de aumento nos níveis séricos de folato (25,44 nmol/L vs. 18,73 nmol/L no grupo controle). Contudo, a baixa adesão à suplementação individual limitou os resultados em alguns contextos: nos EUA, apenas 26,8% das gestantes com histórico de DTN utilizaram ácido fólico, embora a intervenção tenha reduzido a recorrência de 8,5% para 0,4%. Na França, adesão de 14,3% entre 2006 e 2016 não resultou em redução significativa na prevalência de DTN.^{3,6,20}

Fatores ambientais moderaram a eficácia da suplementação. Em Bangladesh, o efeito protetor do ácido fólico contra espinha bífida foi observado apenas em gestantes com baixa exposição ao arsênio (<0,46 µg/g; OR=0,50), sem benefício em níveis elevados (OR=1,09). Na China, a prevalência de DTN foi de 1,3‰ entre mulheres que suplementaram ácido fólico, contra 6,4‰ naquelas que não utilizaram a intervenção, sublinhando a relevância da adesão precoce.^{16,21}

Discussão

Esta revisão evidenciou de forma robusta a associação entre a suplementação periconcepcional de ácido fólico e a redução da incidência de defeitos do tubo neural (DTN), confirmando o que tem sido reiteradamente demonstrado por estudos em diferentes contextos geográficos e populacionais. Países como China, Japão e Estados Unidos apresentaram resultados expressivos com reduções de até 84% nos casos de DTN após a implementação de programas de suplementação e fortificação alimentar.^{8,24,42}

Contudo, a efetividade dessas estratégias está diretamente condicionada à adesão precoce à suplementação e à existência de políticas públicas estruturadas. Em países como França e Japão, onde a suplementação é voluntária e a adesão é historicamente baixa (14,3% e menos de 2%, respectivamente), os impactos populacionais foram limitados, mesmo com a comprovação da eficácia individual.^{13,21}

Além disso, fatores ambientais, como a exposição ao arsênio, podem comprometer a efetividade do ácido fólico. Estudos realizados em Bangladesh demonstraram que o benefício protetor foi observado apenas entre gestantes com baixos níveis de exposição ao contaminante, reforçando a necessidade de integrar políticas de suplementação com estratégias de monitoramento ambiental e saneamento.^{37,40}

No contexto brasileiro, a obrigatoriedade da fortificação de farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico desde 2004 (RDC nº 344/ANVISA) tem sido uma medida importante, porém ainda insuficiente. A baixa adesão à suplementação individual, aliada a falhas no rastreamento e monitoramento da efetividade da fortificação, impõe limitações ao impacto pleno da estratégia.^{1,18,27} A Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), que prevê ações de promoção e vigilância nutricional, precisa ser fortalecida especialmente na atenção básica.

A deficiência de ácido fólico no período periconcepcional leva à falha no fechamento do tubo neural embrionário, processo que ocorre entre o 21º e o 28º dia de gestação. Essa falha compromete a formação do sistema nervoso central e pode resultar em malformações graves, como a anencefalia e a espinha bífida, que frequentemente acarreta déficits motores, disfunções urinárias e intestinais, hidrocefalia e limitações neurológicas permanentes.^{4,11,40}

Os defeitos do tubo neural apresentam amplo espectro de gravidade. A anencefalia, geralmente incompatível com a vida, resulta da falha no fechamento do neuroporo anterior. Já a espinha bífida, sobretudo a forma mielomeningocele, está associada a importantes déficits motores, deformidades ortopédicas, incontinência, além de complicações como hidrocefalia e atraso no desenvolvimento cognitivo. A encefalocele, menos comum, pode envolver estruturas encefálicas e levar a déficits visuais, convulsões e atraso global do desenvolvimento.^{5, 28}

O nascimento de uma criança com DTN impõe à família desafios significativos. Estudos demonstram que cuidadores — especialmente mães — apresentam maior sobrecarga física, psicológica e financeira, com impacto na qualidade de vida e no vínculo social.³² Muitas vezes, há necessidade de acompanhamento multidisciplinar intensivo e intervenções cirúrgicas sucessivas, o que representa sobrecarga ao sistema público de saúde e revela desigualdades no acesso ao cuidado especializado.^{9,30}

No campo da inclusão social, crianças com DTN ainda enfrentam barreiras estruturais e pedagógicas, mesmo com os avanços promovidos pela Política Nacional de Educação Especial e pelo Estatuto da Pessoa com Deficiência. A efetivação de seus direitos requer políticas públicas integradas, sensibilização social e acesso a tecnologias assistivas.^{6, 34}

Estudos de custo-efetividade demonstram que a fortificação e suplementação com ácido fólico resultam em economias significativas para os sistemas de saúde. Nos Estados Unidos, estima-se que cada caso de DTN evitado representa uma economia de até 760 mil dólares ao longo da vida.¹⁸ No Brasil, a ausência de dados nacionais de impacto econômico direto não

diminui a relevância dessa intervenção, dada a alta complexidade e os custos contínuos de cuidado com pessoas com DTN.

Frente aos dados encontrados, observa-se que a implementação de políticas públicas deve ocorrer de maneira intersetorial, contínua e territorializada, especialmente no contexto brasileiro. É imprescindível que a suplementação de ácido fólico seja garantida como rotina nos serviços de atenção primária à saúde, com ênfase na educação alimentar e nutricional das mulheres em idade fértil, inclusive aquelas que não planejam engravidar. Além disso, a monitorização da efetividade da fortificação obrigatória de farinhas com ácido fólico precisa ser intensificada, por meio de sistemas de vigilância nutricional e de malformações congênitas, atualmente ainda frágeis no país.^{1,27,41} Campanhas de comunicação pública, integração com serviços de planejamento reprodutivo, qualificação profissional da equipe de saúde e investimentos em infraestrutura laboratorial para avaliação da cobertura e impacto das ações são caminhos estratégicos para avançar na prevenção dos DTN.

Apesar da relevância dos achados, esta revisão apresenta limitações. A maioria dos estudos incluídos foi conduzida em países da Ásia e com características sociodemográficas distintas da realidade brasileira, o que pode limitar a generalização direta dos resultados. Além disso, a escassez de estudos nacionais de alta qualidade metodológica sobre a relação entre suplementação de ácido fólico e incidência de DTN restringe a avaliação contextualizada das políticas públicas implementadas no Brasil. Outra limitação está na heterogeneidade dos desenhos dos estudos, com diferentes desfechos, metodologias de acompanhamento e formas de aferição da exposição, o que dificulta uma comparação quantitativa entre os achados. Ainda assim, os dados disponíveis são consistentes em destacar o papel preventivo do ácido fólico e sustentam o fortalecimento das estratégias de saúde pública baseadas em evidências.

Conclusão

A suplementação periconcepcional de ácido fólico representa uma estratégia comprovadamente eficaz na prevenção dos defeitos do tubo neural. Apesar da robustez das evidências internacionais, a efetividade das ações depende da implementação de políticas públicas articuladas, da adesão populacional e da vigilância contínua. O fortalecimento das estratégias brasileiras de suplementação, fortificação, educação em saúde e vigilância nutricional é fundamental para reduzir as desigualdades e garantir que nenhuma criança nasça com um DTN evitável. A prevenção dessas malformações deve ser compreendida como prioridade de saúde pública e um direito reprodutivo das mulheres.

Referência

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Dispõe sobre a fortificação de farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. Diário Oficial da União; 2002.
2. Atta Cam, Firoz T, Paterson DL, et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2016;4(3):e147-e157.
3. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. N Engl J Med. 1999;341(20):1485-1490.
4. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. Arch Dis Child. 2010;95(11):893-898. doi:10.1136/adc.2009.178707
5. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. Pediatr Neurosurg. 2001;34(3):114-120. doi:10.1159/000056005

6. Brasil. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). Diário Oficial da União; 2015.
7. Bupp C, Sarasua S, Tennyson L. Neural tube defects: a continuing public health challenge. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(11):853-863.
8. Bupp CP, Rios J, Basinger M, et al. When folic acid fails: insights from 20 years of neural tube defect surveillance in South Carolina. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(10):2244-2250.
9. Carneiro CCG, Oliveira PP, Nascimento LC. Cuidar de criança com mielomeningocele: repercussões para os familiares. *Saúde Soc*. 2021;30(3):e200759.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neural Tube Defects: A Global Burden. 2023. Disponível em: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/ncbddd/birthdefectscount/features/kf-neutral-tube-defects-burden.html
11. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification—its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3(3):370-384. doi:10.3390/nu3030370
12. De La Fournière A, et al. Impact of folic acid supplementation on neural tube defects in France: time trends and limitations. *Arch Pediatr*. 2020;27(6):316-321.
13. De La Fournière B, Blondel B, Rudigoz RC, et al. Prevention of neural tube defects by folic acid supplementation: a national population-based study. *Nutrients*. 2020;12(10):3170.
14. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD007950.

15. Food and Agriculture Organization (FAO); United Nations Children's Fund (UNICEF). Sustainable healthy diets: guiding principles. Rome: FAO; 2020.
16. Food and Agriculture Organization (FAO); United Nations Children's Fund (UNICEF). The State of Food Security and Nutrition in the World 2020: Transforming food systems for affordable healthy diets. Rome: FAO; 2020.
17. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, et al. Folate and Vitamin B12 Status of Women of Reproductive Age in New Zealand. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(1):95-102.
18. Grosse SD, Berry RJ, Mick Tilford J, Kucik JE, Waitzman NJ. Retrospective assessment of cost savings from prevention: folic acid fortification and spina bifida in the U.S. *Am J Prev Med*. 2006;30(3 Suppl):S246–S253. doi:10.1016/j.amepre.2005.10.007
19. Grosse SD, Waitzman NJ, Romano PS, et al. Re-evaluating the benefits of folic acid fortification in the United States: economic analysis, regulation, and public health. *Am J Public Health*. 2006;96(5):744-749.
20. Ito S, Wada K, Honda T, et al. Awareness, use and information sources of folic acid supplementation to prevent neural tube defects in pregnant Japanese women. *Public Health Nutr*. 2016;19(4):747-753.
21. Ito Y, Yamanaka M, Sasaki S. Awareness and intake of folic acid and periconceptional supplementation among pregnant women in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016;56(3):137–142. doi:10.1111/cga.12145
22. Jin L, Wang C, Zhang J, et al. Maternal periconceptional folic acid supplementation and its effects on the prevalence of fetal neural tube defects. *J Peking Univ Health Sci*. 2020;52(4):719-725.
23. Kannane S, Touloun O, Boussaa S. The prevalence of neural tube defects and their prevention by folic acid supplementation. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;63:57-67.

24. Kondo A, Kamihira O, Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology, and prevention. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):150-153. doi:10.1111/cga.12224
25. Kondo A, Kamihira O, Shimosuka Y, et al. Awareness of folic acid use increases its consumption, and reduces the risk of spina bifida. *Br J Nutr*. 2015;114(1):84-90.
26. Liu J, Zhang L, Li Z, et al. Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large prospective cohort study. *Nutr J*. 2018;17(1):115.
27. Ministério da Saúde (Brasil). Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
28. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet*. 2004;364(9448):1885–1895. doi:10.1016/S0140-6736(04)17437-3
29. Nishigori H, Obara T, Nishigori T, et al. Preconception folic acid supplementation use and the occurrence of neural tube defects in Japan: a nationwide birth cohort study of the Japan Environment and Children's Study. *Congenit Anom*. 2018;58(3):88-94.
30. Pinto ACF, Viana CA, Aragão JÁ, Santos ML, Monteiro NP. Profile and management of children with neural tube defects at a reference hospital. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2019033. doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2019033
31. Ponzano A, Tiboni GM. Folate serum levels in Italian women entering an in vitro fertilization program. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(10):772-775.
32. Silva JG, Santos EKA, Silva MB, Zampieri MFM, Lino CA, Monteiro EB. A vivência de mães de crianças com mielomeningocele: desafios, vulnerabilidades e resistências. *Cien Saude Colet*. 2019;24(9):3421–3430. doi:10.1590/1413-81232018249.23142017

33. Stevens A, Shrestha R, Tan K, et al. Folate supplementation to prevent birth abnormalities: evaluating a community-based participatory action plan for refugees and migrant workers on the Thailand-Myanmar border. *Public Health*. 2018;160:100-106.
34. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). *Global Education Monitoring Report: Inclusion and Education*. Paris: UNESCO; 2020.
35. Wang H, Li J, Liu Y, et al. Effectiveness of folic acid fortified wheat flour on neural tube defect birth prevalence and burden: a community intervention study in a high-risk region of China. *Nutrients*. 2016;8(3):152.
36. Wei CF, Rahman M, Islam MR, et al. Arsenic modifies the effect of folic acid in spina bifida prevention: a large hospital-based case-control study in Bangladesh. *Environ Health*. 2024;23(1):51.
37. Wei Y, Rahman A, Wu K, Liu X, Ahmed T, He Z, et al. Interaction between arsenic exposure and folate status on neural tube defects: evidence from a prospective cohort in Bangladesh. *Environ Health Perspect*. 2024;132(1):17001. doi:10.1289/EHP11377
38. Williams J, Mai CT, Mulinare J, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic acid fortification—United States, 1995–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(1):1-5.
39. World Health Organization (WHO). *Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women*. Geneva: WHO; 2012. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/77770>
40. World Health Organization (WHO). *Guideline: periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects*. Geneva: WHO; 2012. Disponível em: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/folate-periconceptional>
41. World Health Organization (WHO). *Health Systems Strengthening Glossary*. Geneva: WHO; 2012b.

42. Xia L, Zhang X, Li Y, et al. Changes in the incidence of congenital anomalies in Henan Province, China, from 1997 to 2011. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131874.