



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Departamento de Saúde Materno Infantil
Coordenação-Geral de Saúde Perinatal e Aleitamento Materno

NOTA TÉCNICA Nº 133/2022-CGPAM/DSMI/SAPS/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Trata-se de justificativa para embasar a regulamentação de dispensação de ácido fólico na dose de 400 mcg às mulheres em idade fértil com desejo de gravidez e em gestantes de baixo risco para defeitos abertos do tubo neural, com a finalidade de prevenção de Defeitos do Tubo Neural - DTN no âmbito do SUS.

2. **ANÁLISE**

2.1. Defeitos abertos do tubo neural (DTN) são anomalias congênitas que resultam da falha do fechamento do tubo neural durante o início da gestação. Podem envolver as vértebras, medula espinhal, crânio e cérebro e são classificados de acordo com a localização. A anencefalia, craniorraquisquise, espinha bífida aberta e encefalocele são exemplos de DTN.

2.2. Sua ocorrência continua representando um tema bastante relevante em termos de saúde pública. Isto porque o fechamento do tubo neural acontece muito precocemente, quando muitas mulheres ainda não sabem que estão grávidas.

2.3. Além de se tratar de uma malformação que tem impactos importantes sobre a gravidez, as estatísticas são alarmantes. No mundo, aproximadamente 300.000 crianças nascem, anualmente, com algum tipo de DTN; e, em países de baixa renda, 29% das mortes neonatais associadas a anomalias congênitas são relacionadas a DTN. No Brasil, a prevalência de DTN é de 24 a cada 10.000 nascimentos.

2.4. É importante ressaltar que 95% das mulheres com gestações afetadas por crianças com defeito aberto do tubo neural não têm história pessoal e familiar prévia.

2.5. A fortificação de alimentos com ácido fólico, tais como farinha, macarrão, pães, cereais, fubá e arroz, foi instituída há duas décadas e contribui para reduzir a prevalência dos defeitos em populações carentes, não se mostrando eficiente, de forma isolada, em resolver o problema. Por isso, a suplementação de ácido fólico, iniciada ao menos um mês antes da concepção e continuada durante o primeiro trimestre da gravidez, é o método mais eficaz de prevenção dos DTN.

2.6. Vale ressaltar que o ácido fólico é a forma sintética do folato. O folato é uma vitamina B (B9), solúvel em água, que está presente nos alimentos, como fígado bovino, vegetais folhosos, ervilhas e feijões, abacates, ovos e leite.

2.7. Tanto o folato quanto o ácido fólico são reduzidos à sua forma metabolicamente ativa, L-5-metiltetraidrofolato (L-5-metil-THFL), durante a absorção pela mucosa intestinal. Em voluntários saudáveis, tanto suplementos de ácido fólico, de folato, quanto suplementos de L-5-THFL, resultaram em aumentos semelhantes de folato nas concentrações plasmáticas e nas células vermelhas.

2.8. As evidências científicas corroboram a eficácia da suplementação de ácido fólico e da fortificação dietética em diminuir a ocorrência e recorrência de defeitos do tubo neural. Em uma meta-análise de estudos randomizados, para mulheres sem gravidez previamente afetada, a suplementação reduziu em 93% os DTN em comparação com nenhuma intervenção/placebo. Quando mulheres com gravidez previamente afetada foram incluídas na análise, junto ao grupo de mulheres sem histórico, os

DTN foram reduzidos em 70%. E, quando apenas mulheres com uma gravidez previamente afetada foram analisadas, os DTN foram reduzidos em uma quantidade semelhantes.

2.9. O uso de polivitamínicos não específicos, suplementos dietéticos não essenciais e preparações com ervas devem ser suspenso à confirmação de gestação. A orientação deve ser para o uso de 400 mcg de ácido fólico por todo o primeiro trimestre, de modo a reduzir os riscos de defeitos abertos do tubo neural. A dose de 400 mcg foi avaliada em estudos clínicos e reiterada em literatura com indicação para gestantes de baixo risco para DTN, sendo, assim, recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e outros órgãos reguladores, como o CDC.

2.10. No Brasil, a prevalência de uso do ácido fólico no período gestacional se altera de acordo com as características das populações avaliadas e com o período de utilização. Quando foi avaliado o uso de ácido fólico, em algum momento da gravidez, um estudo de base populacional conduzido com puérperas de Pelotas, no estado do Rio Grande do Sul, encontrou 32% de uso do suplemento em algum momento da gestação. Em Diamantina, MG, a prevalência do uso do suplemento durante a gestação foi de 31% e no Rio de Janeiro, RJ, um estudo com parturientes do Instituto Fernandes Figueira (Fiocruz) mostrou que 22,4% das gestantes fizeram uso de suplemento de ácido fólico.

2.11. Em relação aos fatores associados ao uso do ácido fólico na gestação, alguns estudos sugerem que mulheres mais jovens, com baixa escolaridade e menor nível socioeconômico, múltiparas, que relataram número de consultas de pré-natal inferior a sete e que não planejam a gravidez são as que utilizam em menor proporção o suplemento de ácido fólico. Segundo estudo realizado na cidade de Rio Grande –RS em 2013, apenas 54,2% das gestantes foram suplementadas com ácido fólico.

2.12. De acordo com a literatura, as avaliações sobre prevalência e fatores associados ao uso deste suplemento são ainda insuficientes, sobretudo com amostras nacionais representativas. Apesar da recomendação de uso de ácido fólico ser mundial e para todas as mulheres, a cobertura encontra-se muito abaixo do esperado e, além disso, esta recomendação parece atingir em maior proporção as pertencentes as classes socioeconômicas mais favorecidas.

2.13. Os comprimidos de ácido fólico (5 mg) ofertados pelo SUS caracterizam uma sobre dosagem para a maioria das mulheres, pois a dose indicada a mulheres de baixo risco, para evitar má formação no tubo neural do feto, é de 0,4 a 0,8mg/dia. A dose de 5mg é indicada apenas às gestantes com alto risco para DTN na gestação. Diante do exposto, o Ministério da Saúde também readequou as doses de ácido fólico em seus manuais e protocolos (Programa Nacional de Suplementação e Ferro: Manual de condutas gerais, 2013; Protocolo de Atenção Básica Saúde das Mulheres, 2016; Manual de Gestação de Alto Risco, 2022; Caderno dos Programas Nacionais de Suplementação de Micronutrientes, 2022; Linha de Cuidado Pré-Natal de Baixo Risco, 2022).

2.14. Para o suplemento de ácido fólico, destaca-se a importância da sua oferta atual, na forma de apresentação em solução oral, com o objetivo de atender a recomendação de 0,4 mg diária de ingestão do micronutriente. Dessa forma, pode se evitar os possíveis riscos da ingestão do micronutriente além da quantidade necessária ao efeito benéfico conhecido, exceto para os casos explicitados anteriormente que indiquem o seu uso em maior dosagem.

2.15. As mulheres devem ser aconselhadas a não tentar obter a suplementação de alta dose tomando vários multivitamínicos, pois essa conduta pode resultar na ingestão de níveis nocivos de outras vitaminas, como, por exemplo, a vitamina A, com potencial teratogênico.

2.16. A apresentação de ácido fólico que o SUS disponibiliza é de comprimidos de 5 mg e solução oral de 0,2 mg/ml com frascos de 30 ml, conforme Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (RENAME). No entanto, a apresentação disponibilizada de solução oral é apenas destinada ao uso pediátrico. Torna-se necessário incluir a dosagem para as mulheres e gestantes que utilizarão esta apresentação, considerando que o número estimado é de 63 milhões de mulheres em idade fértil ao ano.

2.17. O Ministério da Saúde, por meio da assistência farmacêutica básica, transfere recursos aos estados e municípios para a compra e oferta da apresentação informada (ácido fólico 0,2 mg/ml), sendo

importante o conhecimento, por parte destes, da estratégia reiterada pela Coordenação Geral de Saúde Perinatal e Aleitamento Materno/DSMI/SAPS/MS.

3. CONCLUSÃO

3.1. Diante do exposto, faz-se necessário ações educativas junto aos profissionais de saúde e à população em geral, com ampla divulgação da importância da suplementação adequada do ácido fólico tanto no período pré-concepcional quanto durante a gestação, especialmente no primeiro trimestre. A vigilância atenta com o intuito de aumentar e adequar as taxas da suplementação tem como foco a redução da incidência de casos de DTN no país e, assim, também impactar na redução de morbimortalidade perinatal.

4. REFERÊNCIAS

1. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene ND, Copp AJ. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development*. 2017;144(4):552-566. doi:10.1242/dev.145904
2. Mariani Neto C. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
4. Beitune PE, Jiménez MF, Salcedo MMBP, Ayub ACK, Cavalli RC, Duarte G. Nutrição durante a gravidez. In: CE Fernandes, MFS Sá (Ed.), CMN Neto (coord.) **Tratado de Obstetrícia FEBRASGO** - 1. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 18 de dezembro de 2002.
6. World Health Organization (WHO). Guideline: daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. Genève: WHO; 2012.
7. [Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 2010; 49:535.](#)
8. Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA. Common congenital anomalies: environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(3):274-86. doi: 10.1002/bdrc.21138
9. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(2):190–203. doi: 10.1001/jama.2016.19193
10. Wilson RD, O'Connor DL. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2022; 44:707.
11. Wilson RD, O'Connor DL. Maternal folic acid and multivitamin supplementation: International clinical evidence with considerations for the prevention of folate-sensitive birth defects. *Prev Med Rep* 2021; 24:101617.
12. [De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD007950.](#)
13. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C, Rajapakse T, Kaplan GG, Metcalfe A. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Am J Public Health*. 2016 Jan;106(1):e24-34. doi: 10.2105/AJPH.2015.302902. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26562127; PMCID: PMC4695937.
14. Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Special Contributors, Deb-Rinker P, Dodds L, Leon JA, Lowel HL, Luo W, MacFarlane A, McMillan R, Moore A, Mundle W, O'Connor D, Ray J, Van den Hof M. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Jun;37(6):534-52. English, French. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30230-9. PMID: 26334606.
 15. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007 Nov;79(11):737-42. doi: 10.1002/bdra.20394. PMID: 17990333.
 16. Ingrid Goh Y, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Aug;28(8):680-689. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7. PMID: 17022907.
 17. Zugaib M, Francisco RPV. Zugaib Obstetrícia. 4ª. Ed. São Paulo: Manole; 2020.
 18. [Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, et al. Ácido fólico periconcepcional e risco de defeitos do tubo neural entre gestações de alto risco. Defeitos Congênitos Res 2019; 111:1501.](#)
 19. Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350:101.
 20. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581. (Systematic Review and Level II-2)
 21. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2012;158A:2071–90. (Level III)
 22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Neural tube defects. Practice Bulletin No. 187. *Obstet Gynecol* 2017;130:e279–90.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
 24. Pregnancy, contraception and fertility. In: Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2008. p.59.
 25. Linhares AO, Cesar JÁ. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: Prevalência e fatores associados. Artigo Ciência e saúde coletiva fev. 2017-. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csc/2017.v22n2/535-542/>
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Caderno dos programas nacionais de suplementação de micronutrientes. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
 27. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603–11.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Luana Flausino Melo da Silva, Bolsista**, em 29/12/2022, às 16:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lana de Lourdes Aguiar Lima, Diretor(a) do Departamento de Saúde Materno Infantil**, em 29/12/2022, às 17:07, conforme horário oficial de

Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0031083556** e o código CRC **2C028977**.

Referência: Processo nº 25000.176890/2022-74

SEI nº 0031083556

Coordenação-Geral de Saúde Perinatal e Aleitamento Materno - CGPAM
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br