

# **CORRELAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO FÓLICO COM OS DE HEMOGLOBINA NAS GESTANTES ATENDIDAS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA MATERNO INFANTIL DA CAPITAL PERNAMBUCANA: ESTUDO TRANSVERSAL**

Vitória Caroline Santana Chaves da Silva<sup>1</sup>, Myrella Maria de Sena<sup>1</sup>, Guilherme Sales Campêlo<sup>1</sup>, Geyson Alves Marinho<sup>1</sup>, Tazla Ingrid de Souza Lins<sup>2</sup>, Malaquias Batista Filho<sup>2</sup>, Suzana Lins da Silva<sup>2</sup>, Maria de Fátima Costa Caminha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Pernambucana de Saúde. Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 141. Imbiribeira. Recife, PE, Brasil. CEP: 51.200-060.

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, Recife (PE), Brasil.

## **RESUMO**

**Objetivo:** Correlacionar os níveis de ácido fólico com os de hemoglobina em gestantes.

**Método:** Estudo transversal baseado no banco de dados da coorte “Nutrição e infecção: o problema revisitado em função do surto de microcefalia”. A população/amostra do estudo foi de 950 gestantes que compõem o banco de dados da pesquisa original com resultado para ácido fólico e hemoglobina. Os dados foram analisados no programa Stata 12.1. Utilizado o Teste de Correlação de Spearman e o teste qui quadrado de Pearson. Para fins estatísticos foi considerado o valor  $p < 5\%$ . **Resultados:** A dosagem de ácido fólico e de hemoglobina foi realizada em 950 gestantes e mostrou-se adequada ( $> 5.38\text{ng/ml}$ ) em 90,9% das participantes. A concentração de hemoglobina foi adequada ( $\geq 11\text{g/dL}$ ) em 80,8% das gestantes. A correlação entre os valores de ácido fólico e hemoglobina apresentou o coeficiente de correlação de Spearman de 0,08. Ao comparar os níveis de hemoglobina e de ácido fólico, no grupo com hemoglobina  $\leq 11\text{g/dL}$ , 13,2% das gestantes apresentaram ácido fólico inadequado. E, no grupo de gestantes com hemoglobina  $\geq 11\text{g/dL}$ , 8,1% apresentaram ácido fólico inadequado ( $p=0,031$ ). **Conclusão:** Evidenciou-se associação estatisticamente significativa entre os níveis de hemoglobina e ácido fólico no presente estudo. Destaca-se a importância da suplementação com ácido fólico no início do pré-natal.

**Palavras-chave:** Anemia; Ácido Fólico; Deficiência de Ácido Fólico; Gravidez; Hemoglobina.

## INTRODUÇÃO

A gestação é um período caracterizado por significativas alterações fisiológicas, que requerem nutrientes essenciais para o desenvolvimento adequado do feto. Dentre esses nutrientes, o ácido fólico desempenha um papel crucial, com uma demanda que pode aumentar de 10 a 20 vezes em relação ao período não gravídico.<sup>1</sup>

O ácido fólico é a forma sintética do folato, descoberto pela hematologista Lucy Wills no ano de 1931, para o tratamento da anemia macrocítica em mulheres grávidas.<sup>2</sup> Este nutriente é essencial para a divisão celular, crescimento dos tecidos, proliferação e crescimento de células neuronais, além da síntese de neurotransmissores.<sup>2,3,4</sup> O ácido fólico também é indispensável na prevenção de defeitos congênitos no tubo neural, os quais podem ser reduzidos com a suplementação desse micronutriente no início da gestação.<sup>5</sup>

A deficiência de Ácido fólico ainda é um problema em muitos países ao redor do mundo, especialmente em regiões com economias de baixa renda. A fortificação de alimentos, como farinhas de trigo e milho, com ferro e ácido fólico tem sido uma estratégia eficaz para combater essa deficiência abrangendo gestantes de menor poder econômico e gestações não planejadas.<sup>6-11</sup> Desde 1998, recomenda-se a ingestão de 400 mcg/dia de alimentos fortificados ou suplementos, além do ácido fólico obtido pela dieta.<sup>12</sup>

Além das necessidades de ácido fólico durante a gestação, são fundamentais outros nutrientes, como da vitamina B12 e ferro. Suas deficiências podem causar alguns tipos de anemias.<sup>13</sup> A epidemiologia e a etiologia da anemia são multifatoriais e envolvem uma interação complexa de causas.<sup>14-16</sup> A suplementação e a fortificação alimentar em larga escala de ferro e ácido fólico, podem melhorar o estado de hemoglobina/anemia.<sup>17-19</sup>

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a suplementação de ferro e ácido fólico como medida pertencente à assistência pré-natal para reduzir perigos aos quais mãe e filho estão expostos.<sup>20</sup> Mulheres grávidas que não fazem uso de suplementos de ferro e ácido fólico apresentam um risco três vezes maior de desenvolver anemia.<sup>21</sup>

É provável que a interação com a anemia por deficiência de ferro tenha um efeito significativo de confusão na avaliação da contribuição da deficiência de ácido fólico para a anemia. A deficiência de ferro causa alterações nos glóbulos vermelhos

que são opostas às observadas nas deficiências de ácido fólico, e a deficiência simultânea de ferro pode mascarar a deficiência de ácido fólico.<sup>22,23</sup>

Há evidências de que a concentração de hemoglobina está inversamente associada às concentrações de ácido fólico eritrocitário, no entanto, essa associação não foi encontrada em gestantes.<sup>24</sup> Dessa forma, o estudo tem como objetivo correlacionar os níveis de ácido fólico com os de hemoglobina em gestantes atendidas em um hospital de referência materno infantil para o Nordeste do Brasil.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal baseado no banco de dados da coorte “Nutrição e infecção: o problema revisitado em função do surto de microcefalia”, cujo local da pesquisa foi no Centro de Atenção à Mulher (CAM) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), especificamente no ambulatório de pré-natal.

A coleta de dados da coorte iniciou em abril/2017, com finalização em março/2019 pelo Grupo de Estudos Integrados da Nutrição e Saúde do IMIP.

A amostra do estudo original foi de conveniência, e composta por 1.469 gestantes. As gestantes eram abordadas enquanto aguardavam a consulta de pré-natal. Os objetivos e procedimentos da pesquisa eram detalhados e a gestante decidia sua aceitação em atender ao protocolo da pesquisa, assinava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), respondia as questões do formulário, era realizada a antropometria (peso e altura) e coleta de sangue para os exames laboratoriais, incluído o exame para ácido fólico. O resultado para o exame de hemoglobina era resgatado do prontuário da gestante.

A população/amostra do estudo atual foi composta pelas gestantes do banco de dados da pesquisa original com resultado para ácido fólico e hemoglobina.

Foram utilizadas variáveis sociodemográficas das gestantes (idade, raça, anos de estudo, procedência, ocupação e renda *per capita*), obstétricas (número de gestações, história de aborto, trimestre do início do pré-natal), clínicas (dosagem sérica de ácido fólico e de hemoglobina) e nutricional (classificação de Atalah).

Foi elaborado um banco *ad hoc* com as informações de interesse para responder aos objetivos do estudo atual. A análise estatística foi realizada no programa Stata 12.1. Utilizado o Teste de Correlação de Spearman e o teste qui quadrado de Pearson. Para fins estatísticos foi considerado o valor  $p < 5\%$ .

Este estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) do IMIP sob o CAAE nº 71259323.8.0000.5201.

## RESULTADOS

A tabela 1 descreve a frequência das características sociodemográficas das gestantes. De acordo com os dados, a faixa etária foi composta em sua maioria (74,5%) por mulheres entre 20 e 35 anos. Em relação a raça e escolaridade, as raças declaradas considerando as categorias preta e parda foi em 71,1% e a maior parte das gestantes (75,3%) tinham entre 12 ou mais anos de estudo. A maioria eram procedentes da área urbana (96,9%) e com união estável/casada (79,7%). No que se refere a ocupação e renda, mais da metade (51,6%) não estavam trabalhando no momento do atendimento e 41,6% delas tinha renda *per capita* abaixo de meio salário-mínimo.

**Tabela 1.** Distribuição de frequência das características sociodemográficas, das gestantes atendidas em um hospital de referência materno infantil para o nordeste do Brasil. Abril/2017 a julho/2018

<b>Variáveis</b>	<b>N*(%)</b>
<b>Idade (N = 950)</b>	
<= 19 anos	100 (10,5)
20 a 35 anos	708 (74,5)
36 a 47 anos	142 (14,9)
<b>Raça (N = 944)</b>	
Branca	190 (20,1)
Preta	164 (17,4)
Parda	507 (53,7)
Indígena	17 (1,8)
Amarela	66 (7,0)
<b>Anos de estudo (N = 949)</b>	
até 8	117 (12,3)
9 a 11	117 (12,3)
12 ou mais	715 (75,3)
<b>Procedência (N = 950)</b>	
Urbano	921 (96,9)
Rural	29 (3,1)
<b>Situação Conjugal (N = 950)</b>	
Solteira/Separada/Viúva	193 (20,3)
Casada/União estável	757 (79,7)
<b>Ocupação remunerada (N = 948)</b>	
Sim	459 (48,4)
Não	489 (51,6)
<b>Renda <i>per capita</i> (SM)** (N = 867)</b>	
<1/2 SM	361 (41,6)

1/2 a 1 SM	296 (34,1)
>1 SM	210 (24,2)

\*A amostra variou de acordo com as informações coletadas; \*\*Salário-Mínimo.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A tabela 2 apresenta as características gestacionais, antropométrica, de hábitos de vida e valores de hemoglobina e ácido fólico. As gestantes primigestas foram a maioria com 38,6%. História de aborto foi de 41,5%, início do pré-natal no primeiro trimestre da gestação foi em 69,6% e classificação de Atalah considerando sobrepeso e obesidade juntos foi de 54,2%.

Considerando-se o período gestacional no qual foi realizado a dosagem de ácido fólico, 66,5% das gestantes o dosaram durante o 2º trimestre da gestação. A suplementação de ácido fólico esteve presente em 66,3%. (Tabela 2)

A dosagem de ácido fólico nas gestantes mostrou-se adequada (> 5.38ng/ml) em 90,9% das participantes. A concentração de hemoglobina apresentou-se adequada ( $\geq$  11g/dL) em 80,8% das gestantes.

**Tabela 2.** Distribuição de frequência das características obstétricas, nutricionais e clínicas das gestantes atendidas em um hospital de referência materno infantil para o nordeste do Brasil. Abril/2017 a julho/2018

Variáveis	N*(%)
<b>Gravidez (N = 950)</b>	
Primigesta	367 (38,6)
Secundigesta	280 (29,5)
Multigesta	303 (31,9)
<b>História de aborto (N = 585)</b>	
Sim	243 (41,5)
Não	342 (58,5)
<b>Trimestre do início do pré-natal (N = 891)</b>	
1º trimestre	620 (69,6)
2º trimestre	271 (30,4)
<b>Classificação de Atalah (N = 942)</b>	
Baixo peso	119 (12,6)
Adequado	313 (33,2)
Sobrepeso	273 (29,0)
Obesidade	237 (25,2)
<b>IG* coleta de ácido fólico (N = 950)</b>	
1º trimestre	313 (32,9)
2º trimestre	632 (66,5)
3º trimestre	5 (0,5)
<b>Uso de suplemento de ácido fólico (N = 950)</b>	
Sim	630 (66,3)
Não	320 (33,7)

<b>Hemoglobina (N = 950)</b>	
<11g/dL	182 (19,2)
>=11g/dL	768 (80,8)
<b>Dosagem de ácido fólico (N =950)</b>	
≤ 5,38ng/ml	86 (9,1%)
> 5,38ng/ml	864 (90,9%)

\*A amostra variou de acordo com as informações coletadas; \*\* Idade gestacional.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A correlação entre os valores de ácido fólico e hemoglobina, apresentou o coeficiente de correlação de Spearman de 0,08, o que se traduz em uma correlação fraca.

A tabela 3 apresenta a associação entre os níveis de hemoglobina e de ácido fólico nas gestantes. No grupo com hemoglobina  $\leq 11$ g/dL, 13,2% das gestantes apresentaram deficiência de ácido fólico. Ademais, no grupo de gestantes com hemoglobina  $\geq 11$ g/dL, apenas 8,1% delas apresentaram deficiência de ácido fólico. Esse resultado foi estatisticamente significativo (valor  $p = 0,031$ ).

**Tabela 3.** Associação entre os níveis de hemoglobina e a deficiência de ácido fólico em gestantes atendidas em um hospital de referência materno infantil para o nordeste do Brasil. Abril/2017 a julho/2018

Hemoglobina	Deficiência de ácido fólico		Valor p*
	Sim	Não	
<11g/Dl	24 (13,2%)	158 (86,8%)	0,031
$\geq 11$ g/Dl	62 (8,1%)	706 (91,9%)	

\*Teste Qui Quadrado.

Fonte: Elaborada pelos autores.

## DISCUSSÃO

A ingestão adequada de nutrientes durante o período gestacional é de importância reconhecida pela comunidade científica.<sup>25</sup> Considerando a relevância da adequação do ácido fólico e hemoglobina para a saúde materna, o estudo atual encontrou níveis de ácido fólico e de hemoglobina adequados na maioria das gestantes.

Quando comparado com a literatura, uma pesquisa realizada com 1.107 mulheres gestantes, 42,4% apresentaram insuficiência de ácido fólico, apesar do livre

acesso a suplementos de ácido fólico.<sup>26</sup> Em outro estudo em que foram incluídas 250 gestantes, a deficiência de ácido fólico foi encontrada em 22,4%. Dessas, 4,4% utilizavam suplemento de ácido fólico, enquanto no presente estudo 66,3% das gestantes relataram terem feito uso de suplemento de ácido fólico.<sup>27</sup> Um outro estudo publicado recentemente em 2023, avaliou a prevalência de anemia pelos níveis de hemoglobina em gestantes, incluindo 208 participantes, encontrou que 42,3% tinham anemia.<sup>21</sup>

Estudos têm demonstrado que a não suplementação de ácido fólico é um importante fator associado à deficiência ou insuficiência de ácido fólico e a anemia na gestação. Devido à baixa adesão de suplementos, a fortificação alimentar parece realmente importante intervenção complementar de micronutrientes.<sup>28,29</sup>

Na tentativa de avaliar os benefícios esperados da política de fortificação alimentar no Brasil, um estudo transversal avaliou a prevalência de anemia na gestação antes e depois da fortificação das farinhas com ferro e ácido fólico, foram investigadas 12.119 gestantes usuárias da rede pública de saúde em 13 municípios das 5 regiões brasileiras. Conforme a análise, não houve aumento significativo nos níveis de hemoglobina após a fortificação ( $p = 0,325$ ).<sup>30</sup>

Um outro estudo feito com 1.397 gestantes de Cuiabá, Mato Grosso, avaliou o impacto da fortificação das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico na concentração de hemoglobina de gestantes atendidas em serviços de saúde da rede pública, encontrou uma prevalência de anemia por hemoglobina baixa em 50% das gestantes. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de anemia entre os grupos não fortificado (22,2%, sendo 16,6% de anemia leve e 5,6 de moderada) e fortificado (27,8%, sendo 19,6% de anemia leve e 8,2% de moderada).<sup>31</sup>

Esses dados, todavia, são conflitantes, um estudo conduzido em Teresina, Piauí, no qual adotou uma abordagem longitudinal para investigar a relação entre anemia e a fortificação de farinhas contendo ferro e ácido fólico em gestantes. Os resultados demonstraram uma mudança significativa nos níveis médios de hemoglobina após a implementação da fortificação. Antes da intervenção, os níveis médios de hemoglobina eram de 11,7 g/dL, aumentando substancialmente para 12,4 g/dL após a fortificação. Além disso, a prevalência de anemia diminuiu consideravelmente de 27,2% no grupo não fortificado para 11,5% no grupo fortificado.<sup>32</sup>

Em outro estudo realizado em Maringá, Paraná, investigou-se os efeitos da fortificação das farinhas na prevalência de anemia em gestantes. Foram analisados os prontuários de 366 gestantes antes e 419 gestantes após a fortificação obrigatória das farinhas. Os resultados mostraram uma baixa prevalência de anemia antes (12,3%) e após (9,4%) a fortificação, sem diferenças estatisticamente significativas. No entanto, o grupo após a fortificação apresentou uma concentração média de hemoglobina 0,17 g/dL maior do que o grupo sem fortificação.<sup>19</sup>

Em relação ao uso de suplementação de ferro e ácido fólico, estudos sugerem que gestantes que vivem com companheiro, com maior escolaridade, primíparas e que iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre, apresentam menor prevalência de deficiência de ácido fólico e anemia,<sup>33-35</sup> que corrobora com os dados das gestantes do presente estudo e que podem ter contribuído para o resultado de baixos níveis de deficiência de ácido fólico e hemoglobina entre as gestantes. Vale a pena ressaltar também que o estudo foi feito em um hospital de referência e a maioria (70,1%) das gestantes iniciaram o acompanhamento de pré-natal no primeiro trimestre e consequentemente com a orientação de suplementação do ferro e ácido fólico.

Um estudo publicado em 2021 no qual avaliou a prevalência do consumo de suplementos de ferro e ácido fólico e fatores associados entre mulheres grávidas, incluindo 330 gestantes, encontrou que apenas 10,3% fizeram o uso correto durante o primeiro trimestre e o principal fator associado ao baixo consumo de suplementos foi o início tardio do pré-natal.<sup>35</sup>

A falta de ácido fólico prejudica a capacidade das hemácias de manterem-se íntegras frente aos agentes oxidantes.<sup>36</sup> Anemias macrocíticas megaloblásticas resultam, na maioria das vezes, de deficiências de vitamina B12 e ácido fólico. Segundo estudos, antes dos programas nacionais obrigatórios de fortificação de ácido fólico e a orientação de suplementação desse micronutriente no período periconcepcional, a deficiência de ácido fólico era a segunda causa mais comum de anemia durante a gravidez.<sup>37,38</sup>

Em uma revisão sistemática incluindo oito estudos envolvendo 5.449 mulheres, evidenciou que a suplementação de rotina com ferro e ácido fólico aumentou ou manteve os níveis séricos de ácido fólico nos glóbulos vermelhos. A suplementação resultou em uma redução substancial de mulheres com nível de hemoglobina abaixo de 10 ou 10,5 gramas no final da gravidez.<sup>39</sup>

Uma outra revisão sistemática com meta-análise publicada em 2021, com um



total de 439.649 mulheres nos estudos incluídos, a qual avaliou os efeitos da suplementação de vitaminas e minerais durante a gravidez nos resultados maternos, de nascimento, de saúde infantil e de desenvolvimento e encontrou que a suplementação de ferro junto ao ácido fólico mostrou uma redução significativa (48%) no risco de anemia materna.<sup>40</sup>

Enquanto em outro estudo, também publicada em 2021, avaliou se a inclusão de ácido fólico em suplementos semanais de ferro conferiu algum benefício à concentração de hemoglobina ou redução da anemia e encontrou que após 16 semanas de inclusão de ácido fólico na suplementação, não houve diferença nas concentrações de hemoglobina.<sup>41</sup>

Vale ressaltar que, devido à ausência de fortificação com ácido fólico na Malásia, local onde foi realizado o estudo supracitado, a população de mulheres dessa região provavelmente apresenta um dos menores níveis de ácido fólico globalmente, como evidenciado pela deficiência de ácido fólico em 84% das mulheres, porcentagem muito maior em comparação ao presente estudo. Deve-se notar também que a duração do estudo foi de apenas 16 semanas. Populações com status basal de ácido fólico mais alto e com fortificação obrigatória podem ter uma melhor resposta nos níveis de hemoglobina.<sup>42</sup>

Em relação aos fatores que estão associados ao risco de anemia, um estudo que teve como objetivo identificar características sociodemográficas relacionadas a anemia na gestação, observou que as mulheres eram mais propensas a terem anemia durante o período periconcepcional quando eram mais jovens, multíparas, solteiras, com baixo nível de escolaridade, baixa renda familiar, desempregadas durante a gravidez e que residiam em área rural ou de difícil acesso a serviços de saúde.<sup>43</sup>

A baixa deficiência de ácido fólico e de hemoglobina identificada neste estudo pode ser atribuída ao fato de que a maioria das gestantes do estudo tinham mais 19 anos e, casadas ou em união estável e com 12 anos ou mais de estudo, além de que a maioria residia em áreas urbanas. Essas características sugerem uma potencial associação entre níveis educacionais mais elevados, estabilidade conjugal e uma maior probabilidade de adoção de práticas de saúde pré-natais.

Ademais, estudos demonstram que o Índice de massa corporal (IMC) materno está associado ao risco de anemia.<sup>44-46</sup> No Brasil, gestantes com peso adequado ou com sobrepeso tiveram chances significativamente menores de serem anêmicas, em

comparação com mulheres com baixo peso (adequado vs. baixo peso OR 0,79, IC 95% 0,66 a 0,94; sobrepeso vs. baixo peso OR 0,42 IC 95% 0,42 a 0,66). Corroborando com os dados das gestantes do estudo, nas quais a maioria estava com IMC adequado (32,9%) e sobrepeso (28,6%).<sup>30</sup>

No Brasil a orientação da fortificação alimentar, desde a obrigatoriedade, é feita com ferro e ácido fólico.<sup>31</sup> A suplementação dessa vitamina e desse mineral são rotineiras no início do pré-natal, podendo ter resultado na correlação significativa encontrada entre os níveis de hemoglobina e ácido fólico no presente no estudo. Nesse contexto, destaca-se a importância de um cuidado integral à saúde da gestante, que deve incluir desde o acesso à educação em saúde até a disponibilização de exames complementares e suplementos, visando a prevenção e o tratamento de agravos como a anemia.

Esse estudo mostrou uma baixa prevalência de deficiência de ácido fólico e de hemoglobina nas gestantes e de modo geral e uma elevada frequência de suplementação de ácido fólico na gestação. Devido à utilização de dados de mulheres que realizaram parto em um hospital de referência materno-infantil e ao fato de que a maioria delas iniciou o pré-natal no primeiro trimestre, é possível que esses fatores tenham contribuído para os resultados observados, com baixa deficiência de ácido fólico.

Apesar da baixa prevalência da deficiência de ácido fólico, foi encontrada uma associação significativa entre essa deficiência e os níveis de hemoglobina. Além disso, identificou-se uma possível relação entre maior nível educacional, estabilidade conjugal e a adesão a práticas de saúde pré-natal.

Ressalta-se a necessidade de novos estudos sobre o tema, empregando metodologias mais abrangentes, para que seus resultados possam contribuir para a implementação de estratégias de saúde pública, visando à manutenção e ao controle da concentração de hemoglobina e ácido fólico em níveis adequados, além da prevenção da anemia durante a gestação.

## REFERÊNCIAS

1. Torres KS, Salvador DG, Batista CCM, Mendes IL, Batista NKC, Azevedo MAF, *et al.* Suplementação individualizada de Ferro e Ácido fólico para gestantes adultas. *Res., Soc. Dev.* 2020 Nov; 9(11):e2819119740. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9740>

2. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA, *et al.* Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018 Apr 1;107(4):566-75. doi: 10.1093/ajcn/nqx069. PMID: 29635492.
3. Linhares AO, Cesar JA. Suplementação com Ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Ciênc. saúde colet.* 2017 Feb; 22(2): 535-42. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017222.06302016>
4. Rogers LM, Cordero AM, Pfeiffer CM, Hausman DB, Tsang BL, De-Regil LM, *et al.* Global folate status in women of reproductive age: a systematic review with emphasis on methodological issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Nov;1431(1):35-57. doi: 10.1111/nyas.13963. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30239016; PMCID: PMC6282622.
5. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? *Rev Chil Pediatr.* 2017 Apr;88(2):199-206. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062017000200001. PMID: 28542653.
6. Melse-Boonstra A, de Bree A, Verhoef P, Bjørke-Monsen AL, Verschuren WM. Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20-65 years. *J Nutr.* 2002 Jun;132(6):1307-12. doi: 10.1093/jn/132.6.1307. PMID: 12042451.
7. Neto MC. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal; Comissão Nacional Especializada em Perinatologia; Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-natal. 2020 [Internet]. [Acessado em Mar 21, 2023]. Disponível em: [Serie-DTN-2a-ed-web.pdf](http://Serie-DTN-2a-ed-web.pdf) ([febrasgo.org.br](http://febrasgo.org.br))
8. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):297-317. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.013. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28189172.
9. de la Fournière B, Dhombres F, Maurice P, de Foucaud S, Lallemand P, Zérah M, *et al.* Prevention of Neural Tube Defects by Folic Acid Supplementation: A National Population-Based Study. *Nutrients.* 2020 Oct 16;12(10):3170. doi: 10.3390/nu12103170. PMID: 33081287; PMCID: PMC7603060.
10. Obrycki JF, Lee JJ, Kapur K, Paul L, Hasan MOSI, Mia S, *et al.* A case-control analysis of maternal diet and risk of neural tube defects in Bangladesh. *Birth Defects Res.* 2019 Aug 15;111(14):967-981. doi: 10.1002/bdr2.1505. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30989821; PMCID: PMC6703921.
11. Blencowe H, Kancherla V, Moorthie S, Darlison MW, Modell B. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Feb;1414(1):31-46. doi: 10.1111/nyas.13548. Epub 2018 Jan 24. PMID:

29363759.

12. Martins EMF, Oliveira JKS, Mafra MAT, Paiva DFF. The importance of folic acid for the prevention of myelomeningocele. An integrative literature review. *Res., Soc. Dev.* 2022;11(6)e26311629130. doi: 10.33448/rsd-v11i6.29130.
13. Berry RJ. Lack of historical evidence to support folic acid exacerbation of the neuropathy caused by vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2019 Sep 1;110(3):554-561. doi: 10.1093/ajcn/nqz089. PMID: 31187858; PMCID: PMC6785032.
14. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1450:15–31. doi: 10.1111/nyas.14092.
15. Balarajan Y., Ramakrishnan U., Ozaltin E., Shankar A.H., Subramanian S.V. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2011;378:2123–2135. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62304-5.
16. Pasricha S.R., Drakesmith H., Black J., Hipgrave D., Biggs B.A. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood.* 2013;121:2607–2617. doi: 10.1182/blood-2012-09-453522.
17. Wirth J.P., Woodruff B.A., Engle-Stone R., Namaste S.M., Temple V.J., Petry N., Macdonald B., Suchdev P.S., Rohner F., Aaron G.J. Predictors of anemia in women of reproductive age: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106:416S–427S. doi: 10.3945/ajcn.116.143073.
18. Engle-Stone R., Aaron G.J., Huang J., Wirth J.P., Namaste S.M., Williams A.M., Peerson J.M., Rohner F., Varadhan R., Addo O.Y., et al. Predictors of anemia in preschool children: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;106:402S–415S. doi: 10.3945/ajcn.116.142323.
19. Araújo CRMA, Uchimura TT, Fujimori E, Nishida FS, Veloso GBL, Szarfarc SC. Níveis de hemoglobina e prevalência de anemia em gestantes atendidas em unidades básicas de saúde, antes e após a fortificação das farinhas com ferro. *Rev bras epidemiol [Internet].* 2013Jun;16(2):535–45. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000200027>
20. Organização Mundial da Saúde (OMS). Diretriz: Suplementação diária de Ferro e Ácido fólico em gestantes. Genebra: OMS; 2013 [Internet]. [Acessado em Mai, 2024]. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/guia\\_gestantes.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/guia_gestantes.pdf)
21. Elmugabil A, Adam I. Prevalence and Associated Risk Factors for Anemia in Pregnant Women in White Nile State, Sudan: A Cross-Sectional Study. *SAGE Open Nurs.* 2023 May 2;9:23779608231173287. doi: 10.1177/23779608231173287. PMID: 37153491; PMCID: PMC10161327.

22. Metz J. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B12 or folate deficiency does not translate into a comparable prevalence of anemia. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 Suppl):S74-85. doi: 10.1177/15648265080292S111. PMID: 18709883.
23. Chanarin I. *The megaloblastic anaemias*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science, 1979.
24. Arsenault JE, Mora-Plazas M, Forero Y, Lopez-Arana S, Baylin A, Villamor E. Hemoglobin concentration is inversely associated with erythrocyte folate concentrations in Colombian school-age children, especially among children with low vitamin B12 status. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jul;63(7):842-9. doi: 10.1038/ejcn.2008.50. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18957973.
25. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020 Feb 14;12(2):491. doi: 10.3390/nu12020491. PMID: 32075071; PMCID: PMC7071347.
26. Zhang X, Liu J, Jin Y, Yang S, Song Z, Jin L, et al. Folate of pregnant women after a nationwide folic acid supplementation in China. *Matern Child Nutr.* 2019 Oct;15(4):e12828. doi: 10.1111/mcn.12828. Epub 2019 May 23. PMID: 30970178; PMCID: PMC6859985.
27. Sayar EH, Orhaner BB, Sayar E, NesrinTuran F, Küçük M. The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels. *Turk Pediatri Ars.* 2020 Jun 19;55(2):139-148. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.14042. PMID: 32684759; PMCID: PMC7344137.
28. Liu X, Lv L, Zhang H, Zhao N, Qiu J, He X, et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake and risk of preterm birth in China. *Eur J Nutr.* 2016 Jun;55(4):1411-22. doi: 10.1007/s00394-015-0959-1. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26138063.
29. De Steur H, Feng S, Xiaoping S, Gellynck X. Consumer preferences for micronutrient strategies in China. A comparison between folic acid supplementation and folate biofortification. *Public Health Nutr.* 2014 Jun;17(6):1410-20. doi: 10.1017/S1368980013000682. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23507512; PMCID: PMC10282357.
30. Fujimori E, Sato AP, Szarfarc SC, Veiga GV da, Oliveira VA de, Colli C, et al.. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. *Rev Saúde Pública [Internet].* 2011Dec;45(6):1027–35. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102011005000078>
31. Sato APS, Porto E, Brunken GS, Fujimori E, Leone C, Szarfarc SC. Anemia e nível de hemoglobina em gestantes de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, antes e após a fortificação compulsória de farinhas com ferro e ácido fólico, 2003-2006. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(3):453-464. doi: 10.5123/S1679-49742015000300011.

32. Souza Filho MD de, Damasceno CVX, Szarfarc SC, Fujimori E, Araújo AA de M, Moreira-Araújo RS dos R. Fortificação das farinhas com ferro e controle da anemia em gestantes de Teresina, Piauí, Brasil. *Rev Nutr.* 2011;24:679-688. doi:10.1590/S1415-52732011000500002
33. Taye B, Abeje G, Mekonen A. Factors associated with compliance of prenatal iron folate supplementation among women in Mecha district, Western Amhara: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2015 Jan 15;20:43. doi: 10.11604/pamj.2015.20.43.4894. PMID: 26090001; PMCID: PMC4449983.
34. Sendeku FW, Azeze GG, Fenta SL. Adherence to iron-folic acid supplementation among pregnant women in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Mar 4;20(1):138. doi: 10.1186/s12884-020-2835-0. PMID: 32131751; PMCID: PMC7057669
35. Mabuza GN, Waits A, Nkoka O, Chien LY. Prevalence of iron and folic acid supplements consumption and associated factors among pregnant women in Eswatini: a multicenter cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Jun 30;21(1):469. doi: 10.1186/s12884-021-03881-8. PMID: 34193055; PMCID: PMC8246670.
36. Cançado RD. Anemia: winning elbow room in the field of hematology and hemotherapy. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2012;34(4):251–3. Available from: <https://doi.org/10.5581/1516-8484.2012006>
37. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood.* 2017 Feb 23;129(8):940-949. doi: 10.1182/blood-2016-08-672246. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28034892.
38. Dutra VF, Biassi TP, Figueiredo MS. Sickle cell anemia: hierarchical cluster analysis and clinical profile in a cohort in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023 Jan-Mar;45(1):45-51. doi: 10.1016/j.htct.2021.08.015. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34930711; PMCID: PMC9938484.
39. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001135. doi: 10.1002/14651858.CD001135. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001135. PMID: 10796246.
40. Keats EC, Oh C, Chau T, Khalifa DS, Imdad A, Bhutta ZA. Effects of vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: A systematic review. *Campbell Syst Rev.* 2021 Jun 26;17(2):e1127. doi: 10.1002/cl2.1127. PMID: 37051178; PMCID: PMC8356361.
41. Samson KLI, Loh SP, Lee SS, Sulistyoningrum DC, Khor GL, Mohd Shariff ZB, Ismai IZ, Makrides M, Hutcheon JA, Roche ML, Green TJ, Karakochuk CD. The

Inclusion of Folic Acid in Weekly Iron-Folic Acid Supplements Confers no Additional Benefit on Anemia Reduction in Nonpregnant Women: A Randomized Controlled Trial in Malaysia. *J Nutr.* 2021 Aug 7;151(8):2264-2270. doi: 10.1093/jn/nxab115. PMID: 33978167.

42. Yakoob MY, Bhutta ZA. Effect of routine iron supplementation with or without folic acid on anemia during pregnancy. *BMC Public Health.* 2011 Apr 13;11 Suppl 3(Suppl 3):S21. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S21. PMID: 21501439; PMCID: PMC3231895.

43. Owais A, Merritt C, Lee C, Bhutta ZA. Anemia among Women of Reproductive Age: An Overview of Global Burden, Trends, Determinants, and Drivers of Progress in Low- and Middle-Income Countries. *Nutrients.* 2021 Aug 10;13(8):2745. doi: 10.3390/nu13082745. PMID: 34444903; PMCID: PMC8401240.

44. Lakew Y., Biadgilign S., Haile D. Anaemia prevalence and associated factors among lactating mothers in Ethiopia: Evidence from the 2005 and 2011 demographic and health surveys. *BMJ Open.* 2015;5:e006001. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006001.

45. Wirth J., Woodruff B.A., Mamady D., Beauliere J.M., Ayoya M., Rohner F., Teta I. Nutrition trends in the past fifteen years in Guinea: Secondary analysis of cross-sectional data on children, adolescent girls and women. *Afr. J. Food Agric. Nutr. Dev.* 2019;19:14889–14915. doi: 10.18697/ajfand.87.18605.

46. Gona P.N., Gona C.M., Chikwasha V., Haruzivishe C., Mapoma C.C., Rao S.R. Intersection of HIV and Anemia in women of reproductive age: A 10-year analysis of three Zimbabwe demographic health surveys, 2005–2015. *BMC Public Health.* 2021;21:41. doi: 10.1186/s12889-020-10033-8.