

16

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia | nº 16 | 2024

Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural

3ª edição

febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia



Diretoria da Febrasgo 2024 / 2027

Maria Celeste Osório Wender

Presidente

Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Diretor Administrativo

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Diretor Científico

Marcelo Luís Steiner

Diretor Financeiro

Lia Cruz Vaz da Costa Damasio

Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Maria Auxiliadora Budib

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Olímpio Barbosa de Moraes Filho

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flavia Barra do Espírito

Santo Alves Pereira

Vice-Presidente

Região Norte

Sérgio Podgaec

Vice-Presidente

Região Sudeste

Alberto Trapani Junior

Vice-Presidente

Região Sul



Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal

2024 / 2027

Presidente

Lílian de Paiva Rodrigues Hsu

Vice-Presidente

Eliana Martorano Amaral

Secretária

Adriana Gomes Luz

Membros

Eugenia Glaucy Moura Ferreira

Joeline Maria Cleto Cerqueira

Giuliane Jesus Lajos

Julio Elito Junior

Sigrid Maria Loureiro de Queiroz Cardoso

Elvira Maria Mafaldo Soares

Jorge de Rezende Filho

Eura Martins Lage

Debora Farias Batista Leite

Monica Lopes Vazquez

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia/Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. 3ª ed. São Paulo - FEBRASGO, 2024. (Protocolos FEBRASGO, Obstetrícia, no. 16).

iv, 12p.

1. Tubo neural 2. Anomalias congênitas 3. Ácido fólico I. Autor

ISBN 978-85-94091-21-5

NLM - WL 101

2024/2025 (3a edição) - Responsável científico: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
2021/2022 (2a edição) - Responsável científico: Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
2018 (1a edição) - Responsável científico: Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá

Coordenador Editorial

Bruno Henrique Sena Ferreira

Revisora Ortográfica e Gramatical

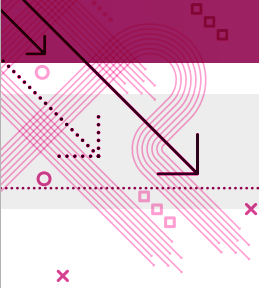
Viviane Zeppelini

Normatização/ Normalização

Edna Terezinha Rother

Diagramação e Projeto Gráfico

Adriano Aguina



Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural

Palavras-chave

Defeitos do tubo neural; Ácido fólico; Anomalias congênitas; Suplementos nutricionais

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO). Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural. 3a ed. São Paulo: FEBRASGO; 2024. (Protocolo FEBRASGO-Obstetria, n. 16/ Comissão Nacional Especializada de Assistência Pré-Natal).

Highlights

1. A suplementação com ácido fólico no período periconcepcional é crucial. As doses diárias recomendadas para redução de risco de defeitos do tubo neural são de 400µg para gestações de risco habitual e 4mg para as de alto risco
2. Mulheres em idade reprodutiva sem contracepção devem receber suplementação diária. Grande parte das gestações não são planejadas, e o fechamento do tubo neural acontece nos primeiros 28 dias após a concepção, muitas vezes antes da mulher saber que está grávida.
3. O folato, ou vitamina B9, faz parte do grupo de vitaminas essenciais. O folato alimentar é um nutriente natural e pode ser encontrado em folhas verdes, legumes, gema de ovo, fígado, leite e frutas cítricas. O ácido fólico é um suplemento dietético, sintético e hidrossolúvel presente em alimentos enriquecidos artificialmente e em suplementos vitamínicos.

*Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada de Assistência Pré-Natal e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetria, n. 16. Acesso: <https://www.febRASGO.org.br/>

Todo conteúdo está licenciado sob a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY.

4. A deficiência de folato pode ser observada em situações em que há ingestão alimentar insuficiente, dificuldade de absorção e aumento da necessidade, da excreção ou da destruição.
5. Algumas condições médicas ou cirúrgicas associadas à má absorção como doença inflamatória intestinal, cirurgia bariátrica, ressecção intestinal importante, doença celíaca, doença hepática significativa e insuficiência renal que requer diálise podem levar a maior risco de defeitos do tubo neural.
6. Condições crônicas, como diabetes e obesidade, devem ser bem controladas antes e durante a gravidez para minimizar o risco de defeitos do tubo neural.
7. Fármacos antagonista do folato, como metotrexato, pentamidina, trimetoprima, triantereno, pirimetamina e anticonvulsivantes (fenitona, fenobarbital e primidona), competem com o folato por receptores intestinais, cerebrais e de outras superfícies celulares e aumentam o risco para defeitos do tubo neural.
8. Mulheres com histórico de filhos com defeitos do tubo neural ou com histórico familiar devem receber orientação genética e aconselhamento específico para prevenção em futuras gestações.
9. O uso excessivo de álcool interfere no metabolismo do folato, levando à deficiência.
10. Intervenções cirúrgicas:
 - Cirurgia fetal: em casos selecionados de espinha bífida, a cirurgia fetal pode ser realizada para corrigir o defeito antes do nascimento. Essa intervenção precoce pode melhorar os resultados neurológicos e a qualidade de vida do recém-nascido.
 - Cirurgia pós-natal: a cirurgia corretiva é frequentemente realizada logo após o nascimento para fechar o defeito no tubo neural e prevenir infecções e danos adicionais à medula espinhal.

Introdução

A suplementação periconcepcional de ácido fólico é universalmente aceita, por reduzir a ocorrência e a recorrência de defeitos abertos do tubo neural (DTN).⁽¹⁻³⁾ Os DTNs envolvem malformações congênitas pelo incompleto fechamento do tubo neural embrionário. De formas clínicas variáveis, as mais prevalentes são a anencefalia e a espinha bífida.⁽⁴⁾

O folato, ou vitamina B9, integra o grupo de vitaminas essenciais. É encontrado em fontes naturais, como folhas verdes, legumes, gema de ovo, fígado e frutas cítricas. Também está presente em alimentos enriquecidos artificialmente, como farinhas de trigo, milho e seus subprodutos.⁽⁵⁾ Ainda possui a forma sintética presente em suplementos vitamínicos.

Os DTNs apresentam etiologia multifatorial, como predisposição genética, exposições ambientais, sendo a baixa ingestão materna da vitamina B9 a mais influente.^(6,7) A prevalência dos DTNs diminuiu de 10,7 casos para 7,0 casos por 10 mil nascidos vivos com a suplementação de ácido fólico, metilfolato e fortificação de farináceos.⁽⁸⁾

Metabolismo

O 5-metiltetra-hidrofolato (5-MTHF), forma biologicamente ativa do folato, está envolvido em diferentes processos metabólicos e na manutenção da eritropoiese.⁽⁹⁾

O folato alimentar e o ácido fólico passam por processos enzimáticos necessários à metabolização para a forma ativa, 5-MTHF, que circula no plasma. O metabolismo se inicia com a conversão do ácido fólico em diidrofolato (DHF) e, a seguir, em tetra-hidrofolato (THF) reações catalisadas pela enzima DHF redutase (DHFR). O THF sob ação da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é convertido em 5-MTHF, convertido em L-metilfolato, fundamental para as reações de doação de carbonos, necessárias para a síntese de purina e pirimidina durante a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e de ribonu-

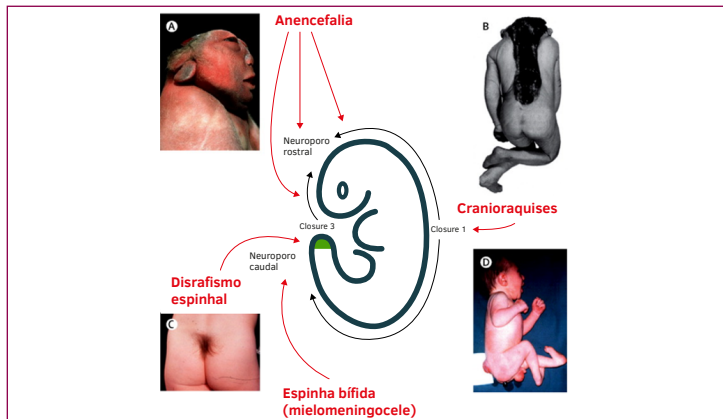
cleico (RNA), para a metilação do DNA e para regular o metabolismo da homocisteína.⁽¹⁰⁾ A síntese de DNA e RNA envolve o ciclo do folato e da metionina, com interligações dependentes de substrato como vitaminas e aminoácidos. Nessas cascatas de reações químicas de redução e metilação estão envolvidas as vitaminas B12 e a homocisteína.⁽¹¹⁾

Manifestações clínicas

Durante o desenvolvimento fetal inicial, forma-se um tubo neural que, mais tarde, torna-se a medula espinhal, o cérebro e as estruturas protetoras vizinhas, com o fechamento completo ocorrendo pela quarta semana de gravidez. Resultados do fechamento incompletos do tubo neural levam a defeitos como anencefalia e espinha bífida.

Locais de origem dos DTNs no embrião humano resultantes diretamente de distúrbios da neurulação primária ou secundária (Figura 1):

- Anencefalia é a consequência de eventos defeituosos de fechamento craniano.
- Craniorraquisque caracterizada pela combinação de anencefalia (ausência de cérebro e calota craniana, sem cobertura de pele) com um defeito contíguo ósseo da coluna cervical (também sem meninges cobrindo o tecido neural – raquisque).
- A espinha bífida aberta resulta da falha no fechamento do neuroporo caudal.
- O “disrafismo” da coluna vertebral coberto de pele surge através da perturbação do processo de neurulação secundária.



Fonte: traduzido de Copp et al.⁽¹²⁾

Figura 1. Locais de origem dos defeitos do tubo neural no embrião humano resultantes diretamente de distúrbios da neurulação primária ou secundária.

Suplementação e tratamento

O *United States Department of Agriculture* (USDA), órgão responsável pela publicação das recomendações diárias de micronutrientes, recomenda o consumo de 600µg/dia de folato, sendo 400µg provenientes de suplementação e/ou alimentos fortificados. O Nível Máximo Tolerável (UL, do inglês *Tolerable Upper Intake Levels*) varia conforme a idade: 1000µg/dia para gestantes maiores de 18 anos e 800µg/dia para gestantes menores de 18 anos (Tabela 1).⁽¹³⁾

Tabela 1. Necessidades nutricionais de folato durante a gestação

Faixa etária (anos)	RDA (µg)	UL (µg)
>18	600	1.000
≤18	600	800

Fonte: Dolin et al.⁽¹³⁾ RDA: *recommended daily allowance*; UL: *tolerable upper intake levels*.

Para prevenção de DTN em mulheres com risco habitual, recomenda-se a suplementação de ácido fólico (forma sintética do folato), iniciando-se 1 mês antes da concepção e mantendo a suplementação até o fim do primeiro trimestre de gestação (nível de evidência A) (Tabela 2).^(1,14-17)

Tabela 2. Recomendações de suplementação de ácido fólico durante a gestação

Instituições	Risco habitual (μg)	Grupo de risco (mg)
<i>US Preventive Services Task Force</i>	400 a 800	-
Organização Mundial da Saúde	400	4-5
Ministério da Saúde brasileiro	400	4-5
<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	400	4
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	400	4

Fonte: Bibbins-Domingo et al.⁽¹⁾ WHO,⁽¹⁴⁾ Brasil. Ministério da Saúde⁽¹⁵⁾ CDC⁽¹⁶⁾ e *American Society for Reproductive Medicine*.⁽¹⁷⁾

Grupos de risco para deficiência de folato:^(1,14-17)

- Antecedentes de DTN (pessoal ou familiar).
- Uso de drogas anticonvulsivantes (ácido valproico ou carbamazepina).
- *Diabetes mellitus*.
- Obesidade.
- Polimorfismo genéticos (MTHFR C-677T).
- Doenças inflamatórias intestinais.
- Cirurgia bariátrica.

Orientação dietética

O consumo diário de alimentos fonte de folato deve ser incentivado, independentemente da suplementação de ácido fólico. O folato está presente em verduras, legumes e frutas, como: couve-flor, brócolis, beterraba, papaia, laranja, folhas verde escuras, quiabo, cogumelos, abacate, aspargos e castanhas.⁽¹³⁾

Efeitos adversos do uso excessivo de ácido fólico na gestação (acima de 1mg/dia no grupo de risco habitual)

A absorção intestinal do folato (forma natural) difere da absorção do ácido fólico (forma sintética). Enquanto o folato possui aproximadamente 50% de absorção, o L-metilfolato, por já se encontrar em sua forma ativa e apresenta alta absorção, principalmente se administrada com estômago vazio. O excesso de folato no organismo é excretado através da urina na forma de catabólicos de folato. Entretanto, o excesso de ácido fólico no organismo fica retido no sêrum. Estudos sugerem que doses superiores a 800 e 1.000µg/dia já são suficientes para se encontrarem níveis de ácido fólico não metabolizado em amostra de sangue materno e fetal.⁽¹³⁾ A forma ativa do ácido fólico, L-metilfolato, não leva ao acúmulo de níveis séricos do ácido fólico. Estudos sugerem que o excesso de ácido fólico não metabolizado presente no sêrum possa estar associado com:

- Aumento do risco de neuropatias, por mascarar a deficiência de vitamina B12.^(13,18)
- Risco aumentado de alérgicas infantis.⁽¹⁹⁾
- Aumento do risco de câncer gastrointestinal, incluindo o colorretal.⁽¹⁸⁾
- Risco de resistência à insulina e diabetes gestacional.⁽²⁰⁾
- Distúrbios da tireoide.⁽²⁰⁾

Outros efeitos colaterais associados com a suplementação de ácido fólico ($\geq 1\text{mg}/\text{dia}$) têm sido descritos na literatura, entretanto, eles apresentam resultados fracos, inconclusivos e contraditórios:

- Autismo.^(6,7)
- Menor crescimento fetal.⁽²⁰⁾
- Diminuição da imunidade materna.⁽²⁰⁾

Tipos de suplementação

No Brasil, a suplementação pode ser feita de forma isolada ou por meio de multivitamínicos que contenham folato em sua formulação. As apresentações presentes no mercado são compostas de:

- Ácido fólico (ácido pteroilglutâmico), que necessita ser metabolizado para a forma ativa (5-MTHF) para exercer sua ação.
- 5-MTHF, forma ativa e mais estável que o ácido fólico, não necessitando ser metabolizado.

Para que o folato e o ácido fólico tenham acesso à corrente sanguínea, eles devem ser convertidos em L-metilfolato (5-MTHF) por meio do processo de metilação.⁽²¹⁾ Diversas enzimas estão envolvidas no transporte e na captação do folato, no ciclo do folato e no metabolismo da homocisteína. A presença de polimorfismo em uma ou mais enzimas envolvidas no ciclo do folato pode interferir na absorção e na função do folato no organismo. As principais mutações documentadas são as mutações nos genes MTHFR C677T, CBS 844ins68, GCPII H475Y, MTR A2756G e MTRR A66G.⁽²²⁾ A posologia recomendada se encontra sintetizada na figura 2.^(14,15,23-27)

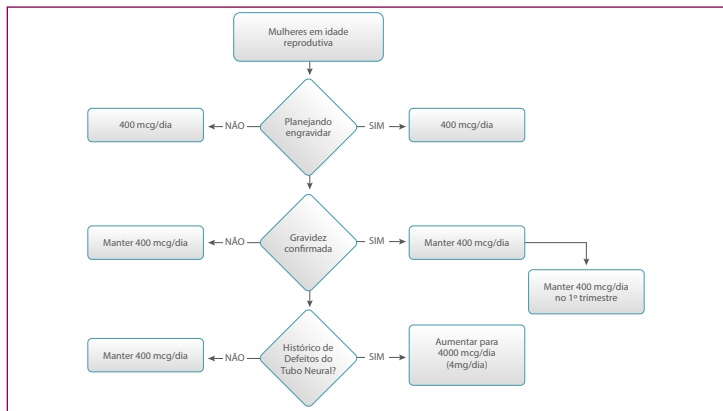
<p>Folato Metilfolato Ácido Fólico Vitamina B9</p>	<p>Recomendação - DRI 600mcg/dia UL (Uper Limit sem efeitos): 800mcg/dia (≤18 anos) 1000mcg/dia (>18 anos)</p>	<p>Deficiência Defeito do tubo neural Anemia megaloblástica Aborto espontâneo Pré-eclâmpsia Prematuridade</p>
<p>Mecanismo de Ação Replicação celular Síntese proteica</p>	<p>Suplementação OMS / FDA / MS 400mcg/dia até o fim da gestação</p>	<p>Excesso (1 mg) ↑ Excreção de zinco nas fezes Depleta vitamina B12 gerando resistência à insulina ↓ Crescimento fetal Excesso de ganho de peso no 1º mês de vida em RNs PIG (risco de obesidade infantil) TDHA, autismo, esquizofrenia?</p>
<p>Polimorfismo genético (C677T) Não absorve como ácido fólico Nestes casos, o ideal é na forma Metilfolato (ou L-Metilfolato- cálcio)</p>	<p>Histórico de má formação do tubo neural 4 a 5mg/dia pré-concepção e 1º trimestre</p>	
	<p>Grupo de risco 4 a 5mg/dia DM, obesidade, doenças intestinais uso de anticonvulsantes</p>	

Fonte: WHO⁽¹⁴⁾ Brasil. Ministério da Saúde⁽¹⁵⁾ Padovani et al.⁽²³⁾ WHO⁽²⁴⁾ Castro et al.⁽²⁵⁾ Au et al.⁽²⁶⁾ e Petersen et al.⁽²⁷⁾ DRI: Recomendações Diárias de Micronutrientes; OMS: Organização Mundial da Saúde; FDA: *Food and Drug Administration*; MS: Ministério da Saúde; DM: *diabetes mellitus*; RN: recém-nascido; PIG: pequeno para a idade gestacional; TDHA: transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

Figura 2. Suplementação de folato na gestação e período pré-concepcional: Recomendações, mecanismo de ação e efeitos da deficiência e excesso.

Com base nas diferenças de biodisponibilidade, o *Food and Nutrition Board* (FNB) desenvolveu o conceito de *Dietary Folate Equivalents* (DFEs), ou eEquivalentes de Folato Alimentar. Definiu os DFEs da seguinte forma: 1µg de DFE equivale a 1µg de folato alimentar ou 0,6µg da sua forma sintética. A correção é necessária devido à diferença de biodisponibilidade entre o folato alimentar e a forma sintética. A Anvisa, por meio de instruções normativas, atualizou a Ingestão Diária Recomendada (IDR) dos nutrientes para gestantes, sendo para o ácido fólico e o L-metilfolato, considerando os limites diários, mínimo e máximo, de 666,6µg e 1.138,3µg, que correspondem a 400mcg e 683µg de DFE respectivamente.^(28,29)

Fluxograma de conduta



Recomendações finais

Todas as mulheres em idade reprodutiva sem uso de método contraceptivo, devem receber suplementação com ácido fólico no período periconcepcional para evitar a ocorrência de DTN (grau de evidência: 1A).

Mulheres que planejam engravidar devem ser informadas sobre os benefícios do folato alimentar e da suplementação (grau de evidência: 3A).

Mulheres com baixo risco para DTN devem receber 400µg de ácido fólico ao dia (grau de evidência: 2B). Mulheres com risco aumentado para DTN podem se beneficiar com 4mg ao dia (grau de evidência: 2B).

No planejamento gestacional, a suplementação deve ser iniciada 30 dias antes da provável concepção e continuar até o fim do primeiro trimestre de gestação provável (grau de evidência: 1A).

Referências

11. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, et al.; US Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-9.
12. Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al.; Genetics Committee; Special Contributors. Genetics Committee; Special Contributors. 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;37(6):534-52.
13. Toriello HV; Policy and Practice Guideline Committee of the American College of Medical Genetics. Policy statement on folic acid and neural tube defects. *Genet Med*. 2011;13(6):593-6.
14. Drugan A, Weissman A, Evans MI. Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol*. 2001;28(2):279-87.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 2002 [citado 2024 Jul 1]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html
16. Koren G, Moser SS. Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. *Med Hypotheses*. 2019;132:109350.
17. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, et al. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):176-84.
18. Tinker SC, Hamner HC, Qi YP, Crider KS. US women of childbearing age who are at possible increased risk of a neural tube defect-affected pregnancy due to suboptimal red blood cell folate concentrations; National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2012. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015;103(6):517-26.
19. Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ. Laboratory assessment of folate (vitamin B9) status. *J Clin Pathol*. 2018;71(11):949-56.
20. Antony, AC. (2005) Megaloblastic Anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ. al. Eds., *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York, 519.
21. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11.
22. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):799-810.
23. Dolin CD, Deierlein AL, Evans MI. Folic acid supplementation to prevent recurrent neural tube defects: 4 milligrams is too much. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(3):161-5.
24. World Health Organization (WHO). Guideline: daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. Geneva: WHO; 2012 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501996>
25. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Suplementação e Ferro: Manual de condutas gerais. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado 2024 Jul 1]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_gerais.pdf
26. Centers for Disease Control (CDC). Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects - 1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991;40(30):513-6.
27. American Society for Reproductive Medicine. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Prepregnancy counseling: committee Opinion No. 762. *Fertil Steril*. 2019;111(1):32-42.
28. Naderi N, House JD. Recent developments in folate nutrition. *Adv Food Nutr Res*. 2018; 83:195-213.
29. McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal folic acid supplementation during pregnancy and childhood allergic disease outcomes: a question of timing? *Nutrients*. 2017;9(2):123.

30. Field MS, Stover PJ. Safety of folic acid. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1414(1):59-71.
31. Laura G. Leahy. Vitamin B Supplementation: What's the right choice for your patients? *J Psychosoc Nurs.* 2017;55(7):7-11.
32. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto).* 2017;57(5):142-9.
33. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FA, Domene SM. Dietary reference intakes: application of tables in nutritional studies. *Rev Nutr (Campinas).* 2006;19(6):741-60.
34. World Health Organization (WHO). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2016 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
35. Castro K, Klein LS, Baronio D, Gottfried C, Riesgo R, Perry IS. Folic acid and autism: what do we know? *Nutr Neurosci.* 2016;19(7):310-7.
36. Au KS, Findley TO, Northrup H. Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects-Leaving no stone unturned. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):3042-57.
37. Petersen JM, Parker SE, Benedum CM, Mitchell AA, Tinker SC, Werler MM. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. *Birth Defects Res.* 2019;111(19):1501-12.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Instrução normativa nº 76, de 15 de outubro de 2021. Dispõe sobre a atualização das listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Publicada no DOU nº 215, de 11 de novembro de 2020. Brasília (DF): Anvisa; 2020 [citado 2024 Jul 1]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5809185/IN_76_2020_COMP.pdf/28f071f8-8079-4671-a1ec-b47c8dd30917
39. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Instrução normativa nº 102, de 15 de outubro de 2021. Altera a Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018, que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. Publicada no DOU nº 198, de 20 de outubro de 2021. Brasília (DF): Anvisa; 2020 [citado 2024 Jul 1]. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6254004/IN_102_2021_.pdf/855785e7-43cc-438b-aa6a-7893e26afdd2

