

Prevenção dos defeitos de tubo neural com o uso periconcepcional do ácido fólico

Periconceptional use of folic acid to prevent neural tube defects

Antônio Carlos Vieira Cabral¹, Marcelo Araújo Cabral², Augusto Henriques Fulgêncio Brandão³

RESUMO

¹ Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Acadêmico do curso de Biomedicina da Faculdade Ciências da Saúde da Fundação Mineira de Educação e Cultura – FUMEC. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Doutorando em Perinatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Introdução: em todo o mundo, a cada ano, nascem cerca de 250 mil crianças portando defeitos de fechamento do tubo neural. O uso de suplementação de ácido fólico tem impacto positivo na prevenção dessas malformações. **Objetivo:** avaliar o conhecimento atual a respeito do uso periconcepcional de ácido fólico na prevenção dos defeitos de tubo neural. **Métodos:** foi realizada a busca de artigos na base de dados do Medline, por meio do Pubmed, usando os termos: folic acid, neural tube e malformations. Foram selecionados os artigos mais relevantes, além de estudos históricos. **Síntese de dados:** estudos randomizados foram capazes de demonstrar o papel preventivo da suplementação dietética com ácido fólico contra defeitos de fechamento do tubo neural. **Conclusão:** o ácido fólico deve ter sua administração iniciada pelo menos 30 dias antes da provável concepção, na dose de 0,4 mg por dia, se possível não associado à suplementação de ferro. Para populações de risco a dose recomendada é de 4 mg, iniciada 90 dias antes da concepção e mantida pela embriogênese (até 12 semanas).

Palavras-chave: Tubo Neural; Defeitos do Tubo Neural; Ácido Fólico; Anormalidades Congênitas.

ABSTRACT

Introduction: Around 250,000 children worldwide are born with neural tube defect every year. The supplementary use of folic acid has positive impact on the prevention of such malformations. **Objective:** To assess the current base of knowledge on the periconceptional use of folic acid to prevent neural tube defects. **Methods:** The most relevant papers and historical studies on acid folic, neural tube and malformations were collected from the Medline/Pubmed databank. **Data synthesis:** Randomized studies were capable to demonstrate the preventive role of dietary supplementation with folic acid against neural tube defects. **Conclusion:** A doses of 0.4 mg acid folic/day must be administered at least 30 days before the potential conception – if possible, not associated with supplementary iron. For risk populations, the administration of doses of 4 mg is recommended to start 90 days before potential conception and maintained during embryogenesis (up to 12 weeks). **Key words:** Neural Tube; Neural Tube Defects; Folic Acid; Congenital Abnormalities.

Recebido em: 10/01/2011
Aprovado em: 01/04/2011

instituição:
Maternidade Otto Cirne – Hospital das Clínicas
da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Augusto Henriques Fulgêncio Brandão
Av. Professor Alfredo Balena 110 – 4º andar
Belo Horizonte, MG – Brasil
Email: augustohbrandao@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Nenhuma outra intervenção nutricional realizada com o objetivo de prevenir doenças teve o impacto e as consequências positivas que o observado com a suple-

mentação de ácido fólico no período gestacional. Em todo o mundo nascem cerca de 250 mil crianças portando defeitos de fechamento do tubo neural, tanto nas suas formas craniais (anencefalia) como nas formas caudais (espinha bífida). Em ambas as situações as consequências são desastrosas no aspecto reprodutivo. As anencefalias (Figura 1) são incompatíveis com a vida, levando a óbito quase imediatamente após o nascimento. As espinhas bífidas (Figura 2), quando situadas acima do plano lombar (L1), resultam em paraplegia, incontinência urinária e fecal e grave comprometimento intelectual. Os casos de espinha bífida sacral podem permitir sobrevivência com qualidade de vida preservada, no entanto, é sempre



Figura 1 - Anencefalia frontal



Figura 2 - Abertura vertebral caracterizando a espinha bífida.



Figura 3 - Hidrocefalia decorrente de espinha bífida

um risco a sua ocorrência, pela possibilidade de evoluir com hidrocefalia associada (Figura 3).

HISTÓRICO

A primeira publicação a respeito da possibilidade de prevenir anomalias fetais com o uso de ácido fólico foi há mais de 40 anos.¹ Nessa comunicação inicial os autores associaram a ocorrência de DTN à elevação em cinco vezes na concentração urinária do ácido forminoglutâmico (FIGLU). Atribuíram o problema à alteração de metabolismo e não à baixa ingestão do ácido fólico.

O primeiro estudo epidemiológico com metodologia bem controlada a respeito do tema foi realizado há mais de 25 anos.² Nesse estudo não randomizado os autores verificaram recorrência de 0,7 e de 4,7% em mulheres que utilizaram e não utilizaram polivitamínicos um mês antes da concepção, respectivamente. Esses achados foram criticados pelo fato do estudo apresentar erros metodológicos, como, por exemplo, a não randomização dos grupos.³

Estimulados pelos achados de Smithells e instigados pelo fato demonstrado de alta incidência de anomalias fetais em filhos de veteranos da Guerra do Vietnã, o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA), de Atlanta, patrocinou a realização de novo estudo que também comprovou a relação entre ingestão pré-concepcional de vitamínicos e redução de anomalias do tubo neural.⁴

Nesta mesma ocasião foi realizado simultaneamente e publicado no mesmo ano estudo utilizan-

do a mesma metodologia da Austrália, na cidade de Perth, que também encontrou redução de casos de DTN pela suplementação pré-concepcional de polivitamínicos.⁵

O serviço nacional de saúde dos EUA financiou estudo⁶ com avaliações pré-natais utilizando acetilcolinesterase e outros marcadores de DTN. Foi publicado confirmando o observado anteriormente (50% de redução) e, ainda, recomendando a manutenção de uso pelo período de embriogênese fetal (12 semanas pós-concepcional).

O primeiro estudo que pretendeu avaliar se o ácido fólico isolado ou associado tem potencialização de efeito e se a dose para recorrência deveria ser mais alta que a descrita até então foi realizado sob patrocínio do CDC.⁷ Essa pesquisa firmou a dose para prevenção de recorrência em 4,0 g e reafirmou a dose de 0,4 mg para prevenção primária. Mostrou redução de 72% dos casos sem benefício na associação com outras vitaminas e minerais nos resultados.

A partir da recomendação do uso de ácido fólico para prevenção de DTN, iniciou-se o maior estudo de todos já feitos. Foi realizado na China, em duas regiões, em população de alto (por questões ambientais e dietéticas) e baixo risco. Foi utilizada a dose de 0,4 mg por dia desde o período pré-concepcional até o final da embriogênese. A redução foi de 85 e de 40%, respectivamente, na ocorrência de DTN na população de alto e baixo risco.⁸

Esses resultados determinaram o estímulo ao processo de fortificação dos alimentos, principalmente os farináceos, com ácido fólico em sua formulação. Os EUA foram o primeiro país a tornar obrigatória a fortificação e atualmente 40 países têm legislação específica a esse respeito. Nesses países tem sido observada importante redução da incidência de DTN com início das medidas de fortificação. Também tem sido observada queda na concentração de homocisteína e de anemia por deficiência de folatos.⁹⁻¹¹

Ácido fólico na prevenção das anomalias congênitas – formas de uso

A dose usada nos principais estudos prospectivos e randomizados foi de 0,4 g/dia.¹²⁻¹⁴

O início do uso ficou bem-estabelecido em 30 dias antes da provável concepção, prazo suficiente

para absorção do ácido fólico e sua incorporação nos eritrócitos maternos.¹⁵

O uso de ácido fólico isolado ou associado a polivitamínicos foi estudado em trabalhos mais recentes e verificou-se que não há efeito somatório entre ácido fólico isolado e polivitamínicos na prevenção dos defeitos do tubo neural. A prevenção de outras anomalias por meio do efeito antioxidante de polivitamínicos precisa ser avaliado.¹⁶

A recomendação do CDC (Atlanta) é de 0,4 mg/dia no período pré-concepcional e mantido por toda a embriogênese.¹⁷

A fortificação de alimentos ainda não permite a suspensão da suplementação.¹⁸

Mulheres com ingestão exclusiva de alimentos fortificados apresentam queda nos valores de homocisteína e elevação do folato eritrocitário, no entanto, a redução de DTN foi de 19%, inferior à detectada no grupo suplementado (50%). Portanto, mesmo em população exposta à fortificação, mantém-se a recomendação de suplementação com 0,4 mg/dia de ácido fólico.

Alguns estudos recentes^{19,20} alertam para a não utilização do ácido fólico pré-concepcional, e mesmo durante a embriogênese, associado ao mineral Ferro devido ao risco de bloqueio da diluição gravídica hematológica e, como consequência, resultados perinatais desfavoráveis (CIUR e pré-eclâmpsia). A suplementação de ferro junto com o ácido fólico nessas condições deve se limitar a mulheres anêmicas que irão engravidar.

Efeitos do uso abusivo do ácido fólico: efeitos colaterais possíveis

O excesso de ácido fólico desestabiliza a relação com vitamina B 12 e estimula a quebra cromossômica e descontrole mitótico. Essa situação seria responsável pela alta incidência de câncer de colo e reto nas mulheres expostas.²¹

Tem sido observada também a elevação progressiva de câncer de colo e reto na população de países com fortificação de alimentos com ácido fólico.^{22,23}

As alterações na glândula mamária de recém-nascidos de mães expostas ao ácido fólico em doses altas faz surgir mais dúvidas a respeito dessa geração exposta a doses elevadas do ácido fólico.²⁴

CONCLUSÕES

- 1- O ácido fólico deve ser iniciado pelo menos 30 dias antes da provável concepção.
- 2- A dose recomendada é de 0,4 mg ou 400 mcg/dia, se possível sem associação com outras vitaminas e minerais (principalmente Ferro elemento).
- 3- No caso de população de risco – filho anterior comprometido, deficiência enzimática de metilação da homocisteína, uso de fármacos que interferem no metabolismo do ácido fólico (anticonvulsivantes, antidepressivos e outros) – a dose deverá ser de 4.000 mg ou 4 mg, iniciada 90 dias antes da concepção e mantida pela embriogênese.

REFERÊNCIAS

1. Hibard ED, Smithells RD. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet*. 1965 Jun 12; 285(7398):12-54.
2. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, *et al*. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*. 1983 May 7; 1(8332):1027-31.
3. Oakley GP, Adams MJ, James LM. Vitamins and neural tube defects. *Lancet*. 1983 Oct 1; 2(8353):798-9.
4. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconcepcional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA*. 1988; 260:3141-5.
5. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural tube defects evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust*. 1989; 150:613-9.
6. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/acid folic supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA*. 1989; 262:2847-52.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defect – 1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1991; 40:513-6.
8. Berry RJ, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med*. 1999; 341:1485-90.
9. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*. 2001 Jun 20; 285(23):2981-6.
10. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, *et al*. Reduction in neural tube defects after folic acid fortification in Canadá. *N Engl J Med*. 2007 Jul 12; 357(2):135-42.
11. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra Mda G, Nazer-Herrera J; Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Preliminary data on changes in neural tube defects prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A*. 2003 Dec 1; 123A(2):123-8.
12. Czeizel A, Rode K. Trial to prevent first occurrence of neural tube by periconcepcional multivitamin supplementation. *Lancet*. 1984; 2:40.
13. Kirke PN, Daily LE. A randomized trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. *Arch Dis Child*. 1992; 67:1442-6.
14. Prevention of neural tube defects: Results of the medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991 Jul 20; 338(8760):131-7.
15. Bower C, Knowles S, Nicol D. Changes in folate supplementation, and in serum and red cell folate levels in antenatal patients over the course of a health promotion project for the prevention of neural tube defects. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 1997; 37:267-71.
16. Erickson D. Trial of periconcepcional supplementation with folic acid, multivitamins, or both to reduce the birth prevalence of neural tube malformations among infants born to primiparous women in China. Personal Communication; 1991.
17. Recommendations for use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and others neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Sep 11; 41(RR-14):1-7.
18. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*. 2001 June 20; 285(23):2981-6.
19. Ziaei S, Norrozi M, Faghizadeh S, Jafarbegloo E. A randomized placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with hemoglobin > 13.2g/dl. *BJOG*. 2007 June; 114(6):684-8.
20. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet*. 1986 May 3; 1(8488):992-5.
21. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res*. 2001; 475:57-67.
22. Bayston R, Russell A, Wald NJ, Hoffbrand AV. Folic acid fortification and cancer risk. *Lancet*. 2007 Dec 15; 370(9604):2004.
23. Ray JG, Vermeulen MJ, Langman LJ, Boss SC, Cole DE. Persistence of vitamin B12 insufficiency among elderly women after folic acid food fortification. *Clin Biochem*. 2003; 36:387-91.
24. Sie KY, Chen J, Sohn K-J, Croxford R, Thompson LU, Kim YI. Folic acid supplementation provide in uterus and during lactation reduces the number of terminal end buds of the developing mammary glands in the offspring. *Cancer Lett*. 2009; 280:72-7.