

# Ácido fólico na prevenção de gravidez acometida por morbidade fetal: aspectos atuais

Folic acid in prevention of pregnancy affected by fetal morbidity: actual aspects

Marcelo Marques de Souza Lima<sup>1</sup>  
 Carolina Prado Diniz<sup>2</sup>  
 Alex Sandro Rolland Souza<sup>3</sup>  
 Adriana Suely de Oliveira Melo<sup>4</sup>  
 Carlos Noronha Neto<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Ácido fólico  
 Gravidez  
 Anormalidades congênicas/  
 prevenção & controle  
 Malformações do sistema nervoso  
 Defeitos do tubo neural

## Keywords

Folic acid  
 Pregnancy  
 Congenital abnormalities/  
 prevention & control  
 Nervous system malformations  
 Neural tube defects

## Resumo

Os estudos em países desenvolvidos sugerem uma tendência à redução da incidência e gravidade dos defeitos abertos do tubo neural (DATN), após a adoção de programas de fortificação de grãos e farináceos. No Brasil, a mesma tendência foi observada, porém não com a mesma intensidade, decorrente da diversidade dos hábitos alimentares regionais, inferindo que apenas a adoção do programa de fortificação não seja suficiente para haver redução significativa dos DATN. O papel do ácido fólico na prevenção de malformações do tubo neural está bem definido. A prevenção de cardiopatias, malformações faciais e cromossomopatias ainda permanece incerta, sendo necessários estudos para avaliar a ação do micronutriente na profilaxia de outras morbidades fetais. Constatou-se aumento do conhecimento de pacientes e profissionais de saúde envolvidos na assistência pré-natal sobre o papel do ácido fólico e, em particular, no seu uso periconcepcional especialmente em países desenvolvidos. Assim, apesar dos programas de fortificação implantados em alguns países desenvolvidos terem sido eficientes em reduzir de forma significativa a incidência dos DFTN, no Brasil, precisam-se considerar as variações regionais e promover melhor a suplementação farmacológica do ácido fólico periconcepcional.

## Abstract

Studies in developed countries have suggested a tendency of reduction in incidence and severity of neural tube defects (NTD), after the adoption of folic acid food fortification programs. In Brazil, the same trend was observed; however not with the same intensity. This finding seems to be associated with the great diversity of the Brazilian regional alimentary habits, leading some researchers to infer that only foods fortification programs are not enough to reach a significant reduction of NTD incidence. The knowledge of folic acid prevention of NTD malformations is well-established by consistent publications. It is not completely clear the folate role in preventing congenital cardiopathies, facial malformations and cromossomic disorders. An increase in patients and physicians' knowledge about folic acid role in the prevention of NTD malformations was noticed. Its periconceptual use has increased more significantly especially in developed countries. Although food fortification programs in some developed countries have been efficient in reducing significantly the incidence and severity of NTD malformations, in Brazil, the program must consider regional variations and improve folate promotion for medical supplementation in periconceptual folic acid.

Setor de Ginecologia do Centro de Atenção à Mulher Hospital Dom Malan do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) – Recife (PE), Brasil

<sup>1</sup> Mestre em Obstetria pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP) e Superintendente do Hospital Dom Malan (HDM) do IMIP – Petrolina (PE), Brasil

<sup>2</sup> Pós-graduanda (Mestrado) em Obstetria pela Unifesp – São Paulo (SP); Médica ultrassonografista do HDM/IMIP – Petrolina (PE), Brasil

<sup>3</sup> Pós-graduando (Doutorado) em Saúde Materno Infantil do IMIP; Coordenador da Residência Médica em Medicina Fetal do IMIP – Recife (PE), Brasil

<sup>4</sup> Pós-graduandos (doutorado) em Saúde Materno Infantil do IMIP – Recife (PE), Brasil

## Introdução

O ácido fólico é um micronutriente que apresenta papel fundamental no processo de multiplicação celular. O folato interfere com o aumento do volume dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta e do feto. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, síntese de purinas e pirimidinas e dos ácidos nucleicos, DNA e RNA, sendo vital para a divisão celular e síntese proteica. É predominantemente encontrado em vegetais verdes, legumes, feijão, frutas cítricas, entre outros, como espinafre, lentilhas, grão de bico, aspargos, brócolis, ervilha, couve, milho e laranjas (D).<sup>1,2</sup>

A deficiência de folatos está associada a um acúmulo sérico de homocisteína, podendo encontrar-se associado à síndrome hipertensiva da gestação, ao descolamento placentário, a abortamentos espontâneos de repetição, partos prematuros, a baixo peso ao nascimento, doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, demência e depressão (D).<sup>1</sup> Quanto às anomalias congênitas, há consenso na literatura que a reposição periconcepcional de ácido fólico previne os defeitos abertos do tubo neural (DATN), sendo motivo de controversa em relação a outras anomalias (A).<sup>3,4</sup>

O baixo consumo na dieta, distúrbios gênicos, tabagismo, uso crônico de contraceptivos hormonais orais, diabetes, uso de medicações anticonvulsivantes, gemelidade são alguns fatores relacionados a concentrações séricas reduzidas de ácido fólico (D).<sup>1</sup>

O mecanismo pelo qual o ácido fólico previne os DATN ainda não está completamente esclarecido. É possível que a reposição do folato trate uma deficiência nutricional previamente instalada ou sua ingestão compense a deficiência dos indivíduos em metabolizá-lo. Estudo recente evidenciou que uma em cada sete pessoas pode portar uma mutação genética que provoca deficiência de ácido fólico, mesmo quando a alimentação contém a quantidade recomendada do micronutriente. Indivíduos portadores destas mutações podem apresentar dificuldades de metabolização dos folatos comprometendo, assim, a absorção e diminuindo os níveis de ácido fólico no sangue e, por consequência, ter um maior risco de gestação acometida por defeito de tubo neural (D).<sup>5</sup>

Na tentativa de diminuição dos problemas ocasionados pela deficiência do ácido fólico, a fortificação de alimentos com seu uso foi sugerida por alguns autores (D).<sup>6</sup> Um estudo determinou a incidência de espinha bífida antes e após um programa de fortificação de produtos cereais no Canadá, sendo encontrada uma redução de aproximadamente 50% (B).<sup>7</sup> Com a mesma finalidade, programas de educação de profissionais da saúde e pacientes foram instituídos no Brasil e no mundo (A).<sup>8</sup>

O objetivo desta revisão é estabelecer o impacto dos programas de fortificação dos grãos e farináceos; entender o papel do ácido fólico na prevenção de intercorrências fetais; e avaliar o grau de conhecimento da suplementação periconcepcional dos folatos pelos profissionais de saúde e pelas gestantes, baseada nas evidências científicas de acordo com o grau de recomendação. Pesquisaram-se os bancos de dados *Medline/Pubmed*, *Lilacs/SciELO* e biblioteca *Cochrane*, à procura das melhores evidências clínicas disponíveis. Utilizaram-se os seguintes descritores na língua portuguesa e inglesa: ácido fólico; gravidez; anormalidades congênitas/prevenção & controle; malformações do sistema nervoso; e defeitos do tubo neural.

## Prevenção de DATN

Os DATN são anomalias congênitas que surgem durante o desenvolvimento cerebral e da coluna vertebral, como anencefalia, espinha bífida e encefalocele. O fechamento do tubo neural geralmente ocorre 24 dias após a concepção ou aproximadamente seis semanas após a data da última menstruação, sendo o ácido fólico um micronutriente essencial nessa fase da organogênese. A anencefalia é incompatível com a vida, enquanto os outros defeitos apresentam alta morbidade e mortalidade perinatal (D).<sup>1,5</sup>

A epidemiologia dos DATN já foi descrita extensivamente e sugere que fatores genéticos e ambientais sejam importantes na sua etiologia. Há marcantes variações de prevalência das DATN em diferentes regiões geográficas, tanto entre países como dentro deles. A prevalência ao nascimento dos DATN, na China, é de 60/10.000 nascimentos numa província do Norte e de 10/10.000 em outra província do Sul (D).<sup>1,3</sup> Na região Nordeste do Brasil, em um hospital de referência do Recife, a prevalência foi demasiadamente alta de 5/1.000 nascimentos (B),<sup>9</sup> enquanto, no México, a prevalência atualmente é de 9/10.000 nascimentos (B).<sup>10</sup> Em locais onde a prevalência é elevada, existem marcadas diferenças entre classes sociais; e quanto menor o nível socioeconômico, maior a prevalência dos DATN (B).<sup>11</sup> Reconhece ainda que a recorrência do DATN é alta, mas a prevenção com ácido fólico é bastante eficaz (A).<sup>3</sup>

A deficiência nutricional do ácido fólico encontra-se bem estabelecida na literatura como agente etiológico dos DATN. Em revisão sistemática disponibilizada na biblioteca *Cochrane*, foram incluídos quatro ensaios clínicos com 6.425 gestantes no total. Encontrou-se que a suplementação de ácido fólico no período periconcepcional reduziu significativamente a incidência de DATN (RR=0,28; IC95%=0,13-0,58), particularmente nas pacientes que apresentavam gestação anterior com DATN (RR=0,31; IC95%=0,14-0,66) (A).<sup>3</sup>

Entretanto, não se encontrou diferenças significativas quando a comparação foi realizada com suplementação de multivitaminas. Não houve redução significativa quando as multivitaminas foram comparadas com o placebo (RR=0,61; IC95%=0,26-1,45), as multivitaminas associadas ao folato (RR=2,05; IC95%=0,67-6,26) ou, ainda, quando o folato foi comparado às multivitaminas associada ao folato (RR=0,49; IC95%=0,09-2,66). Quando o folato foi comparado às multivitaminas sem folato, houve uma tendência à redução com a utilização do folato (RR=0,27; IC95%=0,07-1,08), porém sem significância estatística (A).<sup>3</sup>

Outra revisão sistemática incluiu 41 estudos que avaliaram a suplementação periconcepcional com multivitaminas. Ressalta-se que os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de caso-controle (ECC) e coorte (EC). Encontrou-se que a administração de multivitaminas reduz significativamente a ocorrência de DATN (ECC: OR=0,67; IC95%=0,58-0,77; ECR e EC: OR=0,52; IC95%=0,39-0,69) (A).<sup>4</sup>

De acordo com esses dados é consenso no mundo que a suplementação diária com ácido fólico deve ser realizada a todas as gestantes ainda no período pré-concepcional, particularmente nas mulheres que tiveram gestação anterior acometida por DATN (A).<sup>4</sup> No Quadro 1 encontram-se resumidamente as principais recomendações da *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) (D).<sup>2</sup>

## Prevenção de outras malformações congênitas

A capacidade do ácido fólico em prevenir outras malformações e morbidades congênitas ainda carece de maior aprofundamento científico (A).<sup>3,4</sup> O ácido fólico consumido passa por um metabolismo complexo que envolve enzimas e proteínas de transporte, apresentando também modulação gênica. Um estudo brasileiro avaliou o efeito do polimorfismo dos genes das enzimas metiletil-tetrahidrofolato-reductase e enzima redutora da metionina sintetase, do transportador do folato reduzido e da concentração de homocisteína plasmática sobre o risco materno para concepção de prole acometida com a síndrome de Down. Os autores acompanharam 72 gestações com fetos apresentando síndrome de Down e 194 normais. A presença de três ou mais polimorfismos gênicos nas enzimas mencionadas e no transportador de folato reduzido, além de elevadas concentrações na homocisteína plasmática foram associadas ao maior risco para prole acometida pela síndrome de Down (B).<sup>12</sup>

Pesquisa semelhante foi realizada na China, em 2008, a qual avaliou os polimorfismos gênicos na metiletil-tetrahidrofolato-reductase e na enzima redutora da metionina sintetase em 64 gestações acometidas pela síndrome de Down e 70 gestações não acometidas. A gestação acometida pela síndrome de Down foi mais frequente na ordem de três vezes quando presente o polimorfismo da metiletil-tetrahidrofolato-reductase, de cinco

**Quadro 1** - Recomendações sobre a utilização do ácido fólico na gestação (Adaptado da *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* – SOGC) (D)<sup>2</sup>

Recomendação	Grau de recomendação
Mulheres em idade reprodutiva devem ser esclarecidas sobre os benefícios da suplementação vitamínica e do ácido fólico durante as consultas periódicas anuais e de prevenção do câncer de colo uterino, especialmente se desejam engravidar.	D
As mulheres devem ser orientadas a terem uma dieta saudável. Os alimentos que contêm excelentes fontes de ácido fólico são grãos, espinafre, lentilhas, grão de bico, aspargos, brócolis, ervilha, couve, milho e laranja. No entanto, é pouco provável que a dieta isolada forneça níveis semelhantes de folato comparada à suplementação vitamínica.	D
A suplementação vitamínica com ácido fólico não deve exceder um comprimido ao dia.	B
A suplementação vitamínica com ácido fólico deve estar amplamente e facilmente disponível para a população.	D
A suplementação com ácido fólico 5 mg não vai mascarar deficiência de outras vitaminas, como a B12, e não são necessários exames laboratoriais antes de iniciar a suplementação.	B
Na prevenção da recorrência de DATN e outras anomalias, a suplementação com 5 mg de ácido fólico e multivitaminas deve ser iniciada três meses antes da concepção até 12 semanas após esta. Após a 12ª semana de gestação, deve-se continuar durante a gravidez e até a 4ª-6ª semana pós-parto ou ao final da amamentação na dose de 0,4 a 1,0 mg de ácido fólico.	A
A estratégia recomendada para prevenção primária depende da paciente.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Opção A: pacientes de baixo risco que planejam engravidar e cumprem uma boa dieta com alimentos ricos em folato. A suplementação diária deve ser de 0,4-1,0 mg de ácido fólico associado à multivitaminas, durante pelo menos dois a três meses antes da concepção, por toda a gestação até 4-6 semanas de pós-parto ou enquanto durar a amamentação.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Opção B: pacientes de alto risco para deficiência de ácido fólico necessitam de aumento na ingestão de alimentos ricos em folato e suplementação diária, com multivitaminas e 5 mg de ácido fólico. Iniciar pelo menos três meses antes da concepção até 10 a 12 semanas pós-concepção. A partir daí continuar até o puerpério ou enquanto durar a amamentação com multivitaminas na dosagem de 0,4-1,0 mg de ácido fólico.</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>Opção C: mulheres com dificuldade de acesso aos medicamentos, hábitos de vida e dieta variável, sem controle de natalidade e uso de substâncias possivelmente teratogênicas (álcool, tabaco e drogas ilícitas). Recomenda-se aconselhamento e suplementação com multivitaminas e 5 mg de ácido fólico.</li> </ul>	D
O nível de fortificação de farinhas poderia ser aumentado para 300 mg de ácido fólico para cada 100 g de farinha.	D
A fortificação de farinhas com ácido fólico poderia ser estendida a outras vitaminas.	D

vezes para a mesma alteração na enzima redutora da metionina sintetase e de seis vezes quando ambas foram avaliadas (B).<sup>13</sup>

Um estudo avaliou 377 recém-nascidos com fenda labial, associada ou não a fenda palatina e 763 neonatos normais. Os autores notaram redução de um terço na incidência de fenda labial com ou sem fenda palatina nos casos em que as mães utilizaram o ácido fólico periconcepcional (B).<sup>14</sup> Outras anomalias congênitas também têm sido associadas à deficiência do ácido fólico, como malformações cardíacas, urinárias, de membros e hidrocefalia (A).<sup>4</sup>

A revisão sistemática disponibilizada na biblioteca Cochrane não encontrou redução significativa com o uso do ácido fólico periconcepcional para nenhuma das anomalias congênitas estudadas, exceto DATN (A).<sup>3</sup> Entretanto, uma metanálise incluiu 41 estudos, com o objetivo de avaliar a suplementação periconcepcional com multivitaminas. No grupo que utilizou multivitaminas, observou-se uma redução significativa de defeitos cardiovasculares (ECC: OR=0,78; IC95%=0,67-0,92 / ECR e EC: OR=0,61; IC95%=0,40-0,92), malformações de membros (ECC: OR=0,48; IC95%=0,30-0,76 / ECR e EC: OR=0,57; IC95%=0,38-0,85), fenda palatina (ECC: OR=0,76; IC95%=0,62-0,93 / ECR e EC: OR=0,42; IC95%=0,06-2,84), fenda labial com ou sem fenda palatina (ECC: OR=0,63; IC95%=0,54-0,73 / ECR e EC: OR=0,58; IC95%=0,28-1,19), anomalias do trato urinário (ECC: OR=0,48; IC95%=0,30-0,76 / ECR e EC: OR=0,68; IC95%=0,35-1,31) e hidrocefalia (ECC: OR=0,37; IC95%=0,24-0,56 / ECR e EC: OR=1,54; IC95%=0,53-4,50). Não houve diferença significativa quanto à prevenção da síndrome de Down, estenose pilórica, testículos ectópicos ou hipospádia (A).<sup>4</sup>

Baseado nesses estudos, a SOGC recomenda que a suplementação com ácido fólico e multivitaminas deva ser realizada visando não apenas à prevenção primária e recorrência dos DATN, mas também a prevenção de outras anomalias congênitas (D).<sup>2</sup>

## Fortificação de alimentos

Considerando que, mesmo em países desenvolvidos, aproximadamente 50% das gestações não são planejadas e que 90 a 95% dos casos de DATN ocorrem em casais de baixo risco, programas de fortificação de grãos e farináceos são adotados como ação preventiva em saúde pública em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil. Há compreensão de que esta medida seja importante para a redução da ocorrência primária, principalmente nos grupos populacionais no qual a dieta tem ingesta diária significativa de grãos e farináceos. Porém, essa política de saúde permanece incerta quanto aos seus reais benefícios (A).<sup>3</sup>

Segundo dados do *Center for Disease Control and Prevention* dos Estados Unidos (CDC), entre 2004 e 2007, houve um acréscimo mundial da fortificação de grãos e farináceos de 18 para 27%. Estima-se que aproximadamente 540 milhões de pessoas passaram a ter acesso aos alimentos fortificados, e o número anual de neonatos cuja mãe teve acesso à farinha fortificada aumentou para 14 milhões. Contudo, o estudo também enfatiza que dois terços da população mundial não têm acesso aos alimentos fortificados com ácido fólico (C).<sup>6</sup>

A fortificação de cereais com ácido fólico iniciou em 1998 no Canadá. Um estudo multicêntrico, envolvendo dois milhões de pacientes, foi realizado entre 1993 e 2002 com objetivo de observar o impacto daquela medida. Os autores observaram que a prevalência de espinha bífida reduziu de 0,86 por 1.000 nascimentos, pré-fortificação para 0,40 por 1.000 nascimentos, pós-fortificação, bem como as formas mais graves da doença diminuíram a sua prevalência de 32 para 13% (B).<sup>7</sup> Outro estudo realizado no Canadá encontrou uma diminuição significativa da prevalência de espinha bífida (OR=0,51; IC95%=0,36-0,73) e do defeito no septo átrio *ostium secundum* (OR=0,80; IC95%=0,69-0,93), após a fortificação da farinha. Não foi encontrada diferença quanto a outras anomalias congênita (B).<sup>15</sup>

A avaliação de 2.841 neonatos acometidos por espinha bífida e 638 por encefalocele entre 1995 e 2001, período pré- e pós-fortificação de grãos nos Estados Unidos, revelou que a taxa de sobrevivência da espinha bífida melhorou de 90,3% no período pré-fortificação para 92,1% pós-fortificação. Na encefalocele não foram evidenciadas modificações significativas no período pesquisado (B).<sup>16</sup>

Estudo norte-americano avaliou se a prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural manteve uma tendência de redução após a fortificação de cereais. Os autores concluíram que houve redução geral de 10% dos casos de espinha bífida e anencefalia, quando se comparou o período de 1999 a 2000 (logo após a fortificação) com 2003 a 2004. Contudo, a redução dos casos de espinha bífida foi de apenas 3%, sem diferença estatisticamente significativa e a diminuição da frequência de anencefalia foi de 20% com redução significativa. Observou-se ainda que as diferenças raciais permaneceram como fator de risco, pois a maior parte dos DATN foi originada de mães hispânicas (B).<sup>17</sup>

Na América Latina, o Chile fortifica a farinha de trigo com ferro e vitaminas do complexo B desde 1950 e, em janeiro de 2000, o Ministério da Saúde Chileno estabeleceu a adição de 0,22 mg de ácido fólico por 100 g neste produto, sendo o primeiro país sul-americano a adotar tal medida (D).<sup>18</sup>

No Brasil, o Ministério da Saúde regulamentou, em 2002, o acréscimo de 0,15 mg de ácido fólico para cada 100 g de grão

nas farinhas de trigo e de milho comercializadas, que se tornou obrigatória a partir de junho de 2004 por determinação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Também foi incluída a recomendação de uso no período periconcepcional de 0,4 a 0,8 mg diários de ácido fólico para gestantes sem antecedentes de filhos com DATN, e de 4,0 mg para as pacientes que apresentam gestação anterior acometida pela malformação (D).<sup>19</sup>

Pesquisadores no Brasil têm apontado que apenas a fortificação de farinhas pode não ser suficiente, considerando a diversidade dos hábitos alimentares regionais (D).<sup>20</sup> Estudos evidenciaram que a fortificação de grãos e farináceos com 0,1 a 0,2 mg de ácido fólico esteve associada à redução de apenas 7 a 23% da incidência de DATN, inferior a que é observada com a suplementação farmacológica (C).<sup>21</sup>

Mesmo nos grupos populacionais, que são contemplados com a fortificação dos grãos, podem ocorrer variações metabólicas intrínsecas que levam a determinados indivíduos apresentarem concentrações séricas diferentes de folato, apesar de terem dietas semelhantes. Em 1995, alguns autores observaram diferenças no teor de ácido fólico sérico em relação ao do eritrócito, podendo o sérico encontrar-se normal e o eritrocitário reduzido. A explicação para o folato tecidual baixo em gestantes não está totalmente esclarecida; contudo, acredita-se que possa ocorrer defeito de estocagem do micronutriente (B).<sup>22</sup>

## Conhecimento das pacientes e profissionais da saúde

Os programas de orientação de profissionais de saúde envolvidos com a assistência pré-natal de baixo e alto risco, como também da população, para a reposição periconcepcional de ácido fólico configuram, do mesmo modo, importantes medidas, as quais visam reduzir a recorrência dos DATN e a inclusão daqueles grupos ou indivíduos que não tem por hábito a ingestão diária de grãos e farináceos em sua dieta.

Um estudo australiano avaliou o conhecimento das mulheres a respeito da importância do ácido fólico na prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural. Naquele país, foi realizada campanha educativa entre 1994 e 1995 e o enriquecimento alimentar com ácido fólico ocorreu em 1996. A pesquisa observou que o conhecimento das mulheres australianas sobre a importância do ácido fólico na prevenção de malformações fetais, entre 1994 até 2007, aumentou de 25 a 77% e o conhecimento sobre a necessidade do seu uso no período periconcepcional subiu de 12 para 39%. Por outro lado, a prevalência de defeitos de fechamento do tubo neural reduziu de 2,06 por 1.000 nascimentos (1986 a 1990) para

1,23 por 1.000 nascimentos (2002 a 2007), sendo evidenciada diminuição de 40% da malformação (C).<sup>23</sup>

Revisão sistemática foi realizada, na Romênia, abordando o conhecimento sobre o consumo de ácido fólico antes e durante a gestação. Os autores avaliaram publicações realizadas entre 1992 e 2005, englobando mulheres na faixa etária de 15 a 49 anos. O aconselhamento para mulheres quanto à importância do uso do ácido fólico aumentou de 60 para 72%, o conhecimento destas quanto à necessidade do seu consumo periconcepcional subiu de 21 para 45%, enquanto o seu consumo elevou de 14 para 23% no período estudado (B).<sup>8</sup>

No Brasil, estudo recente avaliou a prevalência do uso da suplementação de ácido fólico na gestação. Os autores evidenciaram a suplementação em 31,8% das mulheres durante a gravidez, e apenas em 4,3% no período periconcepcional. Foi observado que o uso da suplementação de folato foi três vezes superior nas mulheres de maior escolaridade. Outros fatores que elevaram o uso do micronutriente foi o número de consultas do pré-natal superior a sete e o fato de a gestação ter sido planejada. Os pesquisadores enfatizaram a necessidade de promoção e divulgação contínua da importância da suplementação periconcepcional do ácido fólico para profissionais da área de saúde envolvidos na assistência pré-natal (B).<sup>24</sup>

## Esquema terapêutico

A posologia de 0,4 mg diários de ácido fólico é orientada para toda mulher que planeje engravidar. Esta estratégia está associada à redução de 50 a 70% de incidência de DATN. Recomenda-se a posologia de 4 mg diários de ácido fólico quando há antecedente de DATN, sendo esta medida relacionada à redução de 72% de recorrência da malformação. Recomenda-se, ainda, a utilização do ácido fólico três meses antes e até a 12ª semana de gestação (D).<sup>24</sup>

A SOGC recomenda que para prevenção primária dos DATN e outras anormalidades, a estratégia depende do paciente, idade, etnia, hábitos de vida e risco genético de anomalia congênita. Para as pacientes de baixo risco que estão planejando a gravidez e realizam uma boa dieta com alimentos ricos em folato, a suplementação diária deve ser de 0,4 a 1,0 mg de ácido fólico associado a multivitaminas. A suplementação deve ser iniciada pelo menos dois a três meses antes da concepção, persistindo por toda a gestação em até quatro a seis semanas de pós-parto ou enquanto durar a amamentação. As pacientes de alto risco para deficiência de ácido fólico, como epilepsia, diabetes *mellitus* insulino-dependente, obesidade (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), antecedentes familiares de DATN ou pertencentes a grupo étnico de alto

risco, deve-se aumentar a ingestão de alimentos ricos em folato e na suplementação diária, com multivitaminas, contendo 5 mg de ácido fólico. Deve-se iniciar pelo menos três meses antes da concepção até 10 a 12 semanas pós-concepção. A partir da 12ª semana pós-concepção, ao longo da gravidez e no período pós-parto (quatro a seis semanas, ou enquanto durar a amamentação) a suplementação deve continuar com multivitaminas contendo 0,4 a 1,0 mg de ácido fólico. Para as mulheres com dificuldades de acesso aos medicamentos, hábitos de vida e dieta variável, sem controle de natalidade e uso de substâncias possivelmente teratogênicas (álcool, tabaco e drogas ilícitas), recomenda-se aconselhamento e suplementação com multivitaminas e 5 mg de ácido fólico (D).<sup>2</sup>

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda administração preventiva de ácido fólico no período pré-gestacional na dose de 5 mg, via oral, ao dia, durante 60 a 90 dias antes da concepção até a amamentação para prevenção de defeitos congênitos do tubo neural, independente do risco, para todas as gestantes, especialmente as mulheres com antecedentes desses tipos de malformações (D).<sup>25</sup>

## Considerações finais

Os programas de fortificação de alimentos com ácido fólico têm sido ampliados em todo o mundo, porém a maior parte dos países ainda não adotou tal estratégia. A avaliação dos programas implantados em países desenvolvidos (Austrália, Estados Unidos e Canadá) evidenciou redução significativa da incidência e da gravidade dos DATN, como a anencefalia e a espinha bífida. Observa-se atualmente um maior conhecimento sobre a importância do uso da suplementação farmacológica do ácido fólico

periconcepcional, tanto por parte das usuárias como por parte dos profissionais de saúde envolvidos no atendimento pré-natal.

No Brasil o programa de fortificação foi implantado em junho de 2004 e estudos recentes apontam para redução da incidência dos DATN; entretanto não com a mesma intensidade que é observada em outros países, em particular nos desenvolvidos. Alguns pesquisadores atribuem este fato à grande diversidade de hábitos alimentares existente neste país, sendo de grande importância para a otimização da eficiência do programa considerar este aspecto em sua implantação. Em paralelo, o conhecimento sobre a importância do ácido fólico periconcepcional por usuárias e profissionais de saúde aumentou, ainda que de forma tímida, sendo necessária ampla divulgação e promoção do uso dos folatos neste período.

Atualmente existem evidências consistentes sobre o ácido fólico e a prevenção dos DATN. Foi constatado que, além de reduzir a incidência, o ele também se encontra associado à diminuição da gravidade da espinha bífida. O impacto do uso de ácido fólico na prevenção de outras condições mórbitas fetais, como fenda lábio-palatina, cromossomopatias, cardiopatia congênita, baixo peso ao nascer, entre outras, ainda carece de evidências consistentes para sua efetiva validação.

É necessário enfatizar que a etiologia dos DATN é multifatorial em 88% dos casos e em apenas 0,5% está ligada a alterações do metabolismo do ácido fólico. Esta informação é valiosa, no sentido de que a fortificação alimentar e a suplementação com folatos mesmo sendo alcançada de forma plena, não será capaz de prevenir completamente a ocorrência de DATN. É possível que o metabolismo do ácido fólico, o seu polimorfismo genético das enzimas e o acúmulo do homocisteína estariam, da mesma maneira, relacionados a outras anormalidades fetais.

## Leituras suplementares

- Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):S129S-303.
- Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Désilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and The Motherisk Program. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007;29(12):1003-26.
- Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(8):680-9.
- Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 3):4-13.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron worldwide: 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(1):8-10.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Lowry RB, Evans JA, Van den Hof MC, et al. Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(9):622-6.
- Chivu CM, Tulchinsky TH, Soares-Weiser K, Braunstein R, Brezis M. A systematic review of interventions to increase awareness, knowledge and folic acid consumption before and during pregnancy. *Am J Health Promot*. 2008;22(4):237-45.
- Pacheco SS, Souza AI, Vidal SA, Guerra GL, Filho MB, Baptista EV, et al. Prevalência dos defeitos de fechamento do tubo neural em recém-nascidos do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP: 2000-2004. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2006;(Suppl 1):S35-42.
- Hernandez-Herrera RJ, Alcalá-Galvan LG, Flores-Santos R. Prevalencia de defectos del tubo neural en 248 352 nacimientos consecutivos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46(2):201-4.
- Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Song J, Shaw GM, National Birth Defects Prevention Study. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(2):145-54.
- Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Zampieri BL, Haddad R, Eberlin MN, Pavarino-Bertelli EC. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine: maternal risk factors for Down syndrome in Brazil. *Genet Mol Res*. 2008;7(1):33-42.

13. Wang SS, Qiao FY, Feng L, Lv JJ. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(2):93-9.
14. Mezzomo CL, Garcias GL, Sclowitz ML, Sclowitz IT, Brum CB, Fontana T, *et al*. Prevenção de defeitos do tubo neural: prevalência do uso da suplementação de ácido fólico e fatores associados em gestantes na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(11):2716-26.
15. Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, Kuzeljevic B, Lowry RB, Arbour L. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health*. 2008;99(4):271-5.
16. Bol KA, Collins JS, Kirby RS; National Birth Defects Prevention Network. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. *Pediatrics*. 2006;117(3):803-13.
17. Boulet SL, Yang Q, Mai C, Kirby RS, Collins JS, Robbins JM, Meyer R, Canfield MA, Mulinare J; National Birth Defects Prevention Network. Trends in posfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(7):527-32.
18. Hertrampf E, Cortés F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev*. 2004;62(6 Pt 2):S44-8.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento técnico para fortificação das farinhas de trigo e milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial da União*; 2002. p. 18.
20. Horovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21(4):1055-64.
21. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet*. 2001;358(9298):2069-73.
22. Bunduki V, Dommergues M, Zittoun J, Marquet J, Muller F, Dumez Y. Maternal-fetal folates status and neural tube defects: a case control study. *Biol Neonate*. 1995;67(3):154-9.
23. Chan AC, van Essen P, Scott H, Haan EA, Sage L, Scott J, *et al*. Folate awareness and the prevalence of neural tube defects in South Australia: 1996-2007. *Med J Aust*. 2008;189(10):566-9.
24. [No authors listed]. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *JAMA*. 1993;269(10):1233,1236-8.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada – Manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 158.