

Guia Prático de Condutas

Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

**Recomendação sobre a Suplementação
Periconcepcional de Ácido Fólico na Prevenção
de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural
(ANENCEFALIA E OUTROS DEFEITOS ABERTOS DO TUBO NEURAL)**

2012



Guia Prático de Condutas

Recomendação sobre a Suplementação Periconcepcional de Ácido Fólico na Prevenção de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural

(ANENCEFALIA E OUTROS DEFEITOS ABERTOS DO TUBO NEURAL)



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

QUATRIÊNIO 2011-2015

Presidente

Etelvino de Souza Trindade

Diretora Administrativa
Vera Lúcia Mota da Fonseca

Diretor Financeiro
Francisco Eduardo Prota

Diretor Científico
Nilson Roberto de Melo

Diretor de Defesa Profissional
Hélcio Bertolozzi Soares

Vice-Presidente Região Norte
Júlio Eduardo Gomes Pereira

Vice-Presidente Região Nordeste
Olimpio Barbosa de Moraes Filho

Vice-Presidente Região Centro-Oeste
Paulo Roberto Dutra Leão

Vice-Presidente Região Sudeste
Hugo Miyahira

Vice-Presidente Região Sul
Jorge Abi Saab Neto



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Av. das Américas, 8445 - sala 711
Barra da Tijuca - Rio de Janeiro / RJ - CEP: 22793-081
Tel: (21) 2487.6336 Fax: (21) 2429.5133

Esta obra foi apoiada pela:



Todo o conteúdo deste Guia de Condutas pode ser encontrado no site www.febRASGO.org.br

Todos os direitos reservados à Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

**Recomendação sobre a Suplementação
Periconcepcional de Ácido Fólico na Prevenção
de Defeitos de Fechamento do Tubo Neural**

(ANENCEFALIA E OUTROS DEFEITOS ABERTOS DO TUBO NEURAL)

2012





A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) agradece o trabalho de todos os médicos e professores que contribuíram com a preparação deste documento e lista-os abaixo:

Eduardo Borges da Fonseca

*Professor Adjunto de Obstetrícia da Universidade Federal da Paraíba
Presidente da Comissão Especializada em Medicina Fetal da FEBRASGO
Pós-Doutorado em Medicina Fetal no Harris Birthright Centre – King's College Hospital*

Renato Augusto Moreira de Sá

*Professor Associado de Obstetrícia da Universidade Federal Fluminense
Presidente da Comissão Especializada em Perinatologia da FEBRASGO
Pós-Doutorado em Medicina Fetal na Universidade de Paris V*

Rossana Pulcineli Vieira Francisco

*Professora Associada da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo – FMUSP*

Salmo Raskin

*Professor Titular de Genética Médica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e
da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.
Doutor em Genética Médica pela Universidade Federal do Paraná
Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Genética Médica*

Antônio Carlos Vieira Cabral

*Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade
de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG*

Marcelo Zugaib

*Professor Titular da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP*



Resumo

Este relatório fornece recomendações sobre a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural (anencefalia e outros defeitos abertos do tubo neural). O objetivo dessas recomendações é normatizar as estratégias de prevenção primária do defeito aberto do tubo neural (DATN), evitando excessos e possibilitando uma orientação adequada, em bases científicas, para todas as mulheres em idade fértil que desejam engravidar.

A FEBRASGO, representada pelas Comissões de Medicina Fetal e de Perinatologia, desenvolveu estas recomendações com base em extensa revisão de pesquisas publicadas na literatura médica e considerou opiniões de especialistas e de outras Sociedades Médicas Nacionais e Internacionais que podem ser resumidas para dois grupos específicos:

(a) mulher que planeja engravidar, que não apresenta fatores de risco para DATN, deve utilizar 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico sintético, iniciando 30 dias antes do dia em que planeja engravidar, e manter seu uso nos três meses iniciais da gestação (II-1A);

(b) mulher que apresenta fatores de risco, entre eles história prévia de gestação acometida por DATN, deve receber suplementação de ácido fólico sintético na dose de 4.000 µg por dia (4,0 mg), iniciando 30 dias antes do dia em que planeja engravidar, e manter seu uso nos três meses iniciais da gestação (II-A).



Prevenção da anencefalia e outros defeitos abertos do tubo neural

Entendendo o problema

A formação e o fechamento do tubo neural ocorrem entre os dias 17 e 30 após a concepção, ou seja, de quatro a seis semanas após o primeiro dia do último período menstrual, geralmente antes do diagnóstico clínico da gestação. Durante esse tempo crítico da gravidez, a medula espinal, o encéfalo, os ossos e a pele que circunda essas estruturas tem seu desenvolvimento embriológico. Um defeito do tubo neural ocorre quando o tubo neural não se fecha corretamente.

Defeito aberto do tubo neural (DATN) é a segunda anomalia congênita mais prevalente nos Estados Unidos, perdendo apenas para malformações cardíacas, e está associado com significativa morbidade e mortalidade. O DATN inclui anencefalia, espinha bífida aberta

(mielomeningocele) e a encefalocele (Figura 1). A incidência dos defeitos do tubo neural está em torno de 1:1000 nascimentos. A anencefalia e a espinha bífida têm prevalência semelhante, representando 95% dos casos, enquanto a encefalocele é responsável por 5% dos defeitos do tubo neural.

A **anencefalia (acrania)** é um defeito caracterizado pela ausência da calota craniana e da pele que a recobre, de tal modo que o tubo neural da porção craniana é exposto e há degeneração secundária do encéfalo. Esse grave defeito é incompatível com a vida extrauterina, fazendo com que a maioria dos óbitos ocorra no útero ou poucas horas após o parto. Entretanto, às vezes, o recém-nascido pode sobreviver por alguns dias ou semanas.

A **encefalocele** é um defeito craniano que geralmente ocorre na região occipital, com herniação cística preenchida por líquido ou tecido cerebral.

A **espinha bífida aberta (mielodisplasia ou mielomeningocele)** caracteriza-se pela ausência do arco neural e da pele que o recobre, com lesão secundária dos nervos expostos.

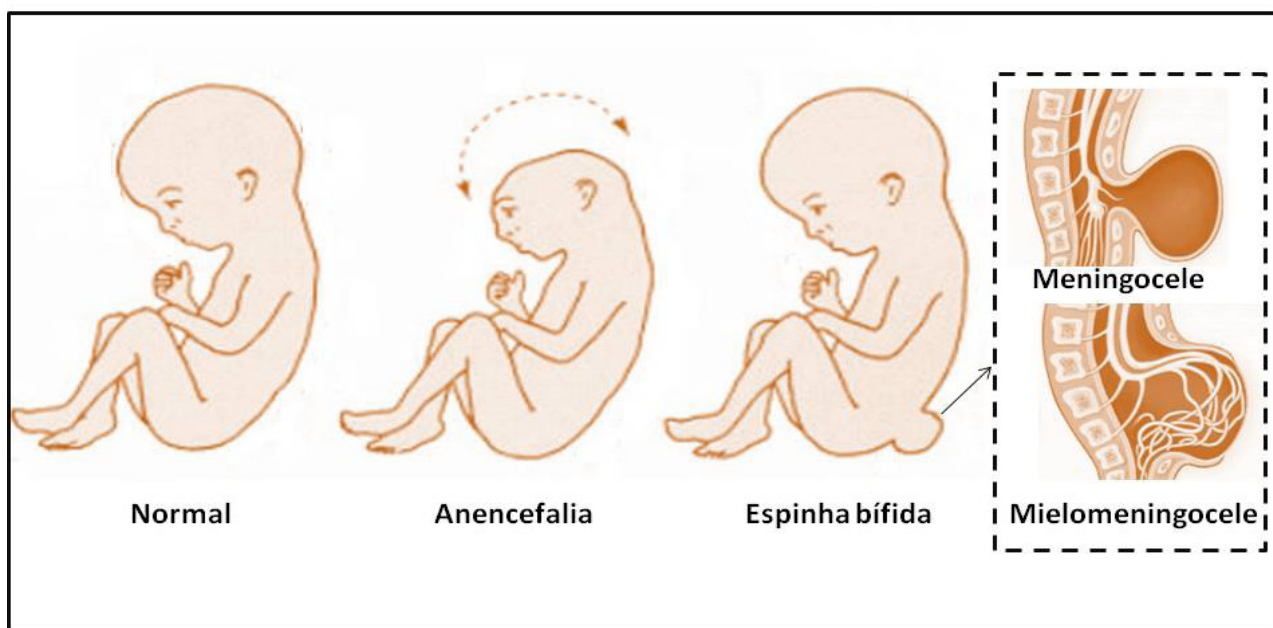


Figura 1: desenho esquemático demonstrando exemplos de DATN (anencefalia e espinha bífida).

Há marcante variação na prevalência de DATN em diferentes regiões geográficas. A prevalência na China variou de 60 a cada 10 mil nascimentos, numa província do Norte, para 10 a cada 10 mil nascimentos em outra província do Sul (1-3). No Brasil não há dados gerais sobre a real incidência de espinha bífida ou outros defeitos do tubo neural, exceto por relatos de casuística de locais específicos (4-6).

Na região Nordeste do Brasil, em um hospital de referência, a prevalência foi de 5 casos para cada 1.000 nascimentos (5), porém uma avaliação populacional, durante 14 anos em Pelotas, revelou prevalência de aproximadamente 6 casos para cada 10.000 nascimentos (6) e na região do Vale do Paraíba, que compreende 35 municípios e conta com população de dois milhões de habitantes, a prevalência de DATN foi de 1,13 para cada 1.000 nascidos vivos, sendo a prevalência de espinha bífida de 0,68 para cada 1.000 nascidos vivos (4).

No México, a prevalência atualmente é de 9 em 10.000 nascimentos (7).

Em locais onde a prevalência é elevada, existe gritante diferença entre classes sociais e, quanto menor o nível socioeconômico, maior a prevalência dos DATN (8).

Como outros defeitos congênitos, o impacto do DATN (espinha bífida e anencefalia) vai além da esfera familiar, atingindo as crianças propriamente ditas, seus pais e toda a comunidade. Portadores de **espinha bífida** apresentam lesões na dependência da altura do defeito de fechamento do tubo neural, sendo que acima da primeira vértebra lombar o comprometimento será mais grave, resultando, na maioria das vezes, em paralisia dos membros inferiores, incontinência intestinal e vesical. Adicionalmente, o tratamento tardio de DATN pode também associar-se com graus variáveis de retardo mental e/ou dificuldades de aprendizagem escolar.

Assim, mesmo com a melhora significativa do diagnóstico intrauterino e dos cuidados médicos neonatais, a sobrevivência e qualidade de vida das crianças com espinha bífida apresentam-se muito comprometidas. A vida desses indivíduos e de suas famílias ainda

apresenta graus variáveis de desafios físicos, emocionais e sociais, o que faz com que a prevenção primária seja a medida mais eficaz no combate de todos esses eventos adversos acima expostos.

Ácido fólico e DATN

O ácido fólico, folacina ou ácido pteroil-L-glutâmico, é uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B, também conhecido como vitamina B9 ou vitamina M. Apresenta papel fundamental no processo de multiplicação celular, na formação de proteínas estruturais e hemoglobina.

O folato é a forma natural encontrada nos alimentos, predominantemente, em vegetais de folhas verde-escuras, couve, brócolis, aspargos, espinafre, feijão, lentilha, grão-de-bico, amendoim, ervilha, milho, morango, kiwi, suco de laranja e fígado (2, 9).

O ácido fólico, forma mais oxidada e estável de folato, é a versão sintética do folato, utilizado como suplemento nutricional e na fortificação de alimentos, podendo ser transportado através de membranas.

O folato interfere no aumento do volume dos eritrócitos, das células miometriais do útero gravídico e do crescimento da placenta e do feto. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos, na síntese de purinas e pirimidinas e dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), sendo vital para a divisão celular e síntese proteica.

Diferentes graus de deficiência de folato podem resultar de diversos fatores, tais como dieta pobre em carboidrato (considerando que pães e massas são feitos de cereais fortificados), uso de alguns medicamentos (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, sulfassalazina), consumo elevado de alimentos designados como “orgânicos”, que estão isentos de regulamentação para fortificação com ácido fólico, condições médicas ou cirúrgicas

associadas com má absorção (por exemplo, doença celíaca, doença de Crohn, ressecção intestinal ou cirurgia).

A deficiência de folato pode impedir a renovação celular adequada durante um momento crítico no fechamento do tubo neural, resultando assim na sua formação incompleta.

Várias evidências apoiam a hipótese da relação entre a deficiência de ácido fólico e DATN:

- O efeito do ácido fólico periconcepcional sobre a redução da incidência de ocorrência ou da recorrência de DATN tem sido confirmado em vários ensaios clínicos controlados (10, 11).
- A administração de antagonistas do ácido fólico (metotrexato, inibidores da dihidrofolato redutase e outros) aumenta o risco de DATN (12).
- As concentrações de folato sérico e células vermelhas do sangue são mais baixas em mulheres que geram crianças com DATN do que nas demais. Uma revisão sistemática concluiu que no primeiro trimestre a concentração sérica e a hemática são, respectivamente, 0,6 ng/ml e 77 ng/ml inferiores em gestações complicadas por DATN quando comparadas com gestação não afetadas (13).
- Alguns indivíduos desenvolvem autoanticorpos contra os receptores de folato, todavia não está claro se esse mecanismo autoimune levaria ao desenvolvimento de DATN. Um estudo demonstrou presença de autoanticorpos em 9 a cada 12 mulheres (75%) com história de gravidez complicada por DATN e em apenas 2 a cada 20 mulheres (10%) sem filhos com DATN (14). Todavia, esse resultado não foi confirmado em outro estudo (15).
- O ácido fólico desempenha um papel importante na estabilidade genômica, evitando rotura cromossômica e hipometilação de DNA. *In vitro* a instabilidade genômica em células humanas é minimizada quando a concentração de ácido fólico em

meio de cultura é maior que 227 nmol/L. Estudos em humanos mostram que: (a) a hipometilação do DNA, as quebras cromossômicas e a formação de micronúcleos são minimizadas quando a concentração de folato das células vermelhas é maior que 700 nmol/L; e (b) a formação de micronúcleos é minimizada quando a concentração plasmática de vitamina B12 é maior 300 pmol/L e a de homocisteína é inferior a 7,5 micromol/L. Essas concentrações são atingidas quando os níveis de ingestão diários são de 200 a 400 mcg/dia (16, 17).

Importância da suplementação de ácido fólico durante a gestação

A deficiência de ácido fólico pode determinar o acúmulo sérico de homocisteína, podendo associar-se à síndrome hipertensiva da gestação, ao descolamento prematuro de placenta, a abortamentos espontâneos de repetição, a partos prematuros, ao baixo peso ao nascer, à restrição de crescimento fetal, a algumas doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, demência e depressão (2). Há evidências de que a ingestão de ácido fólico possa diminuir o risco de cânceres infantis. Estudos revelam redução de 60% na incidência de neuroblastoma, tumor de origem embrionária apontado como o mais prevalente tumor sólido extracraniano em crianças (18-20).

Quanto às anomalias congênitas, há consenso na literatura de que a reposição periconcepcional de ácido fólico previne o DATN, sendo motivo de controvérsia em relação a outras anomalias, incluindo cardiopatias congênitas, anomalias do trato urinário, fendas faciais, defeitos nos membros e estenose pilórica (1, 21-23).

Recentemente, alguns autores demonstraram que a utilização de ácido fólico pode associar-se com a diminuição de partos prematuros, constatando que após a adição compulsória de ácido fólico na farinha de trigo houve discreta redução nas taxas de recém-nascidos de baixo peso e prematuros, especialmente os pré-termos extremos (23-25). Mulheres que utilizaram

ácido fólico na dose recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* - 400 µg por dia - por mais de 12 meses antes da concepção tiveram redução de 70% da incidência de partos entre 28 e 30 semanas, de 50% entre 30 e 32 semanas e de 34% na incidência de rotura prematura das membranas antes de 32 semanas de gestação, quando comparadas às mulheres que não o utilizaram. Dessa forma, a suplementação de ácido fólico reduziu o risco de parto abaixo de 32 semanas de 1/154 (0,65%) para 1/423 (0,23%) (25).

Portanto, informar às mulheres em idade fértil sobre a importância do ácido fólico e encorajá-las a aumentar seu consumo provavelmente seja a mais relevante indicação da suplementação periconcepcional do ácido fólico sintético, uma vez que se associa com significativa melhora dos indicadores de saúde materna e neonatal, influenciando diretamente na saúde da família e da sociedade, em especial na prevenção primária dos defeitos abertos do tubo neural (DATN).

Após 1998, como a fortificação de produtos de grãos de cereais com ácido fólico se tornou obrigatória nos Estados Unidos da América, houve uma queda significativa no número de crianças afetadas por DATN, demonstrando que o ácido fólico pode prevenir 50-70% desses defeitos congênitos a cada ano (26).

No Brasil, a Agência de Vigilância Sanitária, por meio da resolução da diretoria colegiada nº 344, também tornou obrigatória a adição de ferro e de ácido fólico nas farinhas de trigo e nas farinhas de milho pré-embaladas na ausência do cliente e prontas para oferta ao consumidor, as destinadas ao uso industrial, incluindo as de panificação e as farinhas adicionadas nas pré-misturas, devendo cada 100 g de farinha de trigo e de farinha de milho fornecer no mínimo 4,2 mg de ferro e 150 µg de ácido fólico (27).

Por outro lado, a maioria das mulheres em idade fértil não consome diariamente quantidade suficiente de ácido fólico para proteger sua gestação contra esse grave defeito congênito. Assim, para obter a quantidade diária recomendada de ácido fólico, a maioria das mulheres

terá de mudar seus hábitos alimentares, muitas vezes incompatíveis com o estilo de vida da mulher moderna. Igualmente, além de a biodisponibilidade do folato ser afetada por vários fatores, incluindo o fato de o alimento ser cru ou cozido, a forma como ele é preparado, a combinação de alimentos consumidos e fatores locais do hospedeiro, a biodisponibilidade do ácido fólico sintético parece ser substancialmente superior à do folato de alimentos naturais (28).

Dessa forma, a suplementação regular com ácido fólico sintético para todas as mulheres em idade fértil com risco potencial para engravidar deve ser considerada, pois tal ação maximizará as chances de uma gravidez saudável e minimizará a possibilidade de ter uma criança com DATN (26, 29-31).

Fatores de risco para DATN

Noventa e cinco por cento das mulheres com gestações afetadas por crianças com DATN não têm história pessoal ou familiar positiva. No entanto, alguns fatores de risco são bem conhecidos. Estes incluem:

- História anterior de filho com diagnóstico de DATN (Tabela 1).
- Uso de medicamento anticonvulsivante (ácido valproico, carbamazepina, etc.).
- Baixo nível socioeconômico.
- Diabetes insulino dependente.
- Uso de medicamento antagonista de folato (metotrexato, sulfonamidas, etc.).
- Obesidade ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$).
- Síndromes de má absorção, incluindo aquelas associadas com cirurgias de redução de estômago (bariátricas).
- Exposição a altas temperaturas no início da gravidez (por exemplo, febre alta).
- Raça/etnia (DATN é mais comum entre as mulheres brancas do que entre as negras, e mais comuns entre mulheres hispânicas do que entre as não hispânicas. Verifica-se maior frequência entre as chinesas do norte).

As mulheres com um filho anterior com DATN e aquelas que utilizam anticonvulsivantes são as que apresentam maior risco de ter uma criança afetada em futura gestação.

Tabela 1: Risco de recorrência de defeito aberto do tubo neural (32).

Familiares afetados	Risco de DATN (%)
Sem irmãos	
Nenhum dos pais	0,3
Um dos pais	4,5
Ambos os pais	30
Um irmão	
Nenhum dos pais	4
Um dos pais	12
Ambos os pais	38
Dois irmãos	
Nenhum dos pais	10
Um dos pais	20
Ambos os pais	43
Um irmão e um parente de segundo grau	
Nenhum dos pais	7
Um dos pais	18
Ambos os pais	42
Um irmão e um parente de terceiro grau	
Nenhum dos pais	5,5
Um dos pais	16
Ambos os pais	42

Ácido fólico e prevenção de DATN

Quando a suplementação de ácido fólico deve ser recomendada?

Teoricamente, todas as mulheres necessitam de ácido fólico sintético todos os dias, durante seus anos reprodutivos. Considerando a formação embriológica do sistema nervoso central (SNC), para prevenir DATN, qualquer mulher em idade fértil deve receber suplementação de ácido fólico diariamente, pelo menos 30 dias antes de engravidar, e continuar tomando esse suplemento durante o primeiro trimestre (três meses) de gestação (1, 26, 29-31).

Todas as mulheres capazes de engravidar, e não apenas aquelas que planejam engravidar, deveriam consumir ácido fólico diariamente, porque pelo menos metade das gestações é planejada e, dentre planejadas, a suplementação com ácido fólico é iniciada antes da concepção em, aproximadamente, apenas 10% dos casos. Adicionalmente, os defeitos do tubo neural (DTN) ocorrem antes que muitas mulheres descubram que estejam grávidas.

Qual a dosagem ideal recomendada para a suplementação de ácido fólico?

Em 1992, o Serviço de Saúde Pública Americano recomendou que todas as mulheres em idade fértil consumissem 400 μg (0,4 miligrama) de ácido fólico sintético todos os dias para reduzir o risco de gravidez afetada por DATN. Caso houvesse antecedente de DATN ou diante de fatores de risco, a recomendação era aumentar a dosagem em 10 vezes, ou seja, 4.000 μg (4 miligramas) de ácido fólico sintético, começando 30 dias antes da concepção e continuando durante os primeiros três meses da gravidez (26).

O comitê de genética da Academia Americana de Pediatria endossou a recomendação de que todas as mulheres em idade fértil sem fatores de risco para DATN deveriam consumir 400 μg (0,4 mg) de ácido fólico diariamente e aquelas com fator de risco deveriam consumir 4.000 μg (4 mg) de ácido fólico por dia (33). Essas mulheres com risco elevado de DATN devem ser aconselhadas a não tentar atingir a dose de 4.000 μg por dia de ácido fólico por meio da utilização de polivitamínicos contendo ácido fólico, pois há possibilidade de ingerir

níveis prejudiciais de outras vitaminas. Adicionalmente, devido à alta taxa de gravidez não planejada, essas sociedades encorajam esforços na elaboração de um programa de fortificação de alimentos para fornecer a todas as mulheres um consumo diário de 400 µg de ácido fólico. Outras sociedades apresentam semelhante recomendação na prevenção do DATN (9, 26, 29, 31, 34, 35).

Riscos da suplementação de ácido fólico durante a gravidez

O ácido fólico, na dosagem recomendada para prevenção do DATN (0,4 mg/dia), é seguro e não parece causar danos demonstráveis para o desenvolvimento fetal durante a gestação nem para as gestantes. Todavia, com o aumento da ingestão e da concentração sanguínea de folato na população geral, decorrente do enriquecimento de alimentos e da suplementação adicional, os possíveis efeitos da alta ingestão de folato estão se tornando uma importante questão de saúde pública.

Os efeitos adversos de doses altas (doses maiores que 1.000 µg, que equivalem a 1mg) não são claramente demonstrados na literatura, mas parece haver um risco potencial da suplementação com ácido fólico em mascarar a deficiência de vitamina B12, condição que é rara em mulheres em idade reprodutiva.

Outros riscos teóricos incluem interações medicamentosas, reações alérgicas e efeitos cancerígenos. Não há evidências de que a suplementação diária de ácido fólico, na dose de 400 µg, para a prevenção de DATN resulte em mascaramento de deficiência de vitamina B12, reações alérgicas ou interações medicamentosas inesperadas.

Resultados preliminares demonstram que mulheres que receberam altas doses de ácido fólico (5 mg/dia) durante a gravidez parecem apresentar maior probabilidade de morrer de câncer de mama em idade avançada da vida do que mulheres que tomaram baixas doses (36). Todavia, esse achado não foi comprovado por outros estudos e parece ter sido um achado ocasional que não contraindica a suplementação com ácido fólico (37-39).

Outro estudo randomizado cujo objetivo foi avaliar o potencial antineoplásico da suplementação diária de 1 mg de ácido fólico em 1.021 adultos com adenoma colorretal não encontrou diferença no risco de recidiva após três anos (risco relativo [RR]: 1,04; IC de 95%: 0,90-1,20), porém a prevalência de lesão avançada foi maior em 627 participantes que receberam a suplementação (11,6% *versus* 6,9%; RR: 1,67; IC de 95%: 1,00-2,80; $p=0,05$), e os autores concluem que nessa dose não é possível prevenir o câncer colorretal e que estudos adicionais são necessários para confirmar se a suplementação nesse grupo de pacientes poderia determinar maior chance de lesão avançada (40). Adicionalmente, Logan *et al.* demonstraram que a suplementação com ácido fólico não teria efeito sobre a recorrência de câncer de colorretal (41).

Finalmente, com o objetivo de avaliar o impacto da alta ingestão de folato sobre o produto conceptual (42), Pickell *et al.* (43) investigaram camundongos fêmeas prenhas que receberam uma dieta-controle com ingestão de ácido fólico diária recomendada para roedores *versus* suplementação diária de ácido fólico 20 vezes mais alta que a ingestão recomendada. Nesse estudo, os autores descreveram concentração plasmática 10 vezes maior no grupo com alta suplementação. Essa maior concentração sérica resultou em atraso no desenvolvimento embrionário e retardo do crescimento fetal. Considerando que não houve alteração do desenvolvimento placentário e que as paredes ventriculares do coração fetal eram mais delgadas no grupo que recebeu suplementação superior à recomendada, os autores sugerem que a ingestão de altas doses de folato pode associar-se a efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrionário e fetal em camundongos. Entretanto, também recomendam que estudos adicionais sejam realizados para confirmar o impacto negativo da ingestão de doses elevadas de folato durante a gestação.

Finalmente, considerando a segurança da utilização com ácido fólico no período gestacional, a Sociedade de Teratologia recomenda que toda mulher em idade fértil receba esse suplemento na dose de 400 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (44), pois as evidências científicas indicam ser essa a estratégia de maior impacto na redução da prevalência de DATN.

Conclusão

Considerando que o ácido fólico (obtido por meio de dieta e suplementação) reduz o risco de DATN e pode diminuir ou minimizar defeitos congênitos específicos, incluindo cardiopatias congênitas, anomalias do trato urinário, fendas faciais, defeitos nos membros e estenose pilórica, a suplementação pré-concepcional de ácido fólico deve ser recomendada para todas as mulheres que possam engravidar. A dose deve ser ajustada de acordo com a história clínica da paciente e suas necessidades.

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda (Tabela 2):

- 1- Que toda mulher que planeja engravidar ou toda mulher em idade fértil sem método anticoncepcional e que não apresente fatores de risco para DATN utilize 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico sintético, iniciando no mínimo 30 dias antes do dia em que planeja engravidar e mantendo sua ingestão durante os três meses iniciais da gestação (II-1A).

- 2- Que mulheres em idade reprodutiva sejam orientadas sobre os benefícios da suplementação de ácido fólico sintético durante qualquer consulta ginecológica (por exemplo: no exame anual, na coleta do teste de Papanicolaou), especialmente se a gravidez está sendo planejada (III-A).
- 3- Que mulheres que apresentam fatores de risco, entre eles história prévia de gestação acometida por DATN, recebam a suplementação de ácido fólico sintético na dose de 4.000 µg por dia (4,0 mg), iniciando pelo menos 30 dias antes do dia em que planejam engravidar e mantendo sua ingestão durante os três meses iniciais da gestação (II-A). Nesse grupo, seria importante, caso possível, aconselhamento genético pré-concepcional por médico especializado em genética médica.
- 4- Que gestantes sejam desencorajadas a utilizar altas doses de ácido fólico sintético por meio de maiores doses de medicamentos polivitamínicos, pois isso poderia promover a sobredosagem de outras vitaminas e/ou macro ou micronutrientes, sendo prejudicial à saúde materno-fetal (II-A) (45).
- 5- Considerando a alta frequência de gestações não planejadas que ocorre no Brasil, a **FEBRASGO** encoraja todos os esforços dos órgãos públicos no sentido de desenvolver programas mais abrangentes de fortificação de alimentos e maior vigilância no seguimento desses programas (III-A).

Tabela 2: Resumo da recomendação quanto à administração de ácido fólico para prevenir defeito aberto do tubo neural (DATN).

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2012.

População	Mulheres que planejam engravidar ou estão no período fértil sem método anticoncepcional.
Recomendação	Suplementação diária de ácido fólico sintético na dose de 400 µg. O ácido fólico sintético pode ser encontrado isolado ou em associação com polivitamínico. Em ambas as formas, a ingestão diária não deve ultrapassar a posologia máxima diária recomendada no rótulo do produto.
Evidência científica	Grau A
Tempo de uso de ácido fólico sintético	A suplementação deve iniciar-se, no mínimo, 30 dias antes da concepção e ser mantida durante os dois ou três primeiros meses da gestação.
Avaliação de risco para DATN*	Fatores de alto risco incluem: <ul style="list-style-type: none"> • História pessoal ou familiar de gestação afetada por algum DATN*. • Uso de anticonvulsivante. • Mutação de enzimas relacionada ao folato (p.ex. MTHFR). • Diabetes insulínica independente. • Obesidade (IMC ≥ 35 kg/m²). • Uso de medicamento antagonista dos folatos (metotrexato, sulfonamidas, etc). • Síndromes de má absorção (incluindo gestantes com antecedentes de cirurgia para obesidade).
<p>* Observação: essa recomendação não se aplica às mulheres que tiveram a gestação anterior afetada por feto/recém-nascido com DATN, que utilizam anticonvulsivantes ou que apresentam outros fatores de riscos expostos acima. Essas mulheres devem ser orientadas a utilizar a dose diária de 4.000 µg (4 mg) pelo mesmo tempo preconizado acima.</p>	
Recomendação de outras associações	O <i>American Congress of Obstetricians and Gynecologists</i> , a <i>American Academy of Family Physicians</i> , <i>American Academy of Pediatrics</i> , o <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guidance</i> e a maioria das outras organizações apresentam as mesmas sugestões preconizadas pela FEBRASGO .



Referências

1. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. WITHDRAWN: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4):CD001056.
2. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1295S-303S.
3. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD001056.
4. Nascimento LFC. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba, São Paulo. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(4):5.
5. Pacheco SS, Souza AI, Vidal SA, Guerra GL, Filho MB, Baptista EV. 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.
6. Da Cunha CJ, Fontana T, Garcias GL, Martino-Roth M, G. Fatores genéticos e ambientais associados a espinha bífida. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):5.
7. Hernandez-Herrera RJ, Alcalá-Galvan LG, Flores-Santos R. Neural defect prevalence in 248,352 consecutive newborns. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008 Mar-Apr;46(2):201-4.
8. Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Song J, Shaw GM. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. *Am J Epidemiol.* 2008 Jan 15;167(2):145-54.

9. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al. 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 Dec;29(12):1003-26.
10. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group *Lancet.* 1991 Jul 20;338(8760):131-7.
11. Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? *Lancet.* 1999 Sep 18;354(9183):998-9.
12. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1608-14.
13. Wald NJ, Hackshaw AD, Stone R, Sourial NA. Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Apr;103(4):319-24.
14. Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeira JM, Cracco J, Roberts JL, Weedon J, et al. Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural-tube defect. *N Engl J Med.* 2004 Jan 8;350(2):134-42.
15. Molloy AM, Quadros EV, Sequeira JM, Troendle JF, Scott JM, Kirke PN, et al. Lack of association between folate-receptor autoantibodies and neural-tube defects. *N Engl J Med.* 2009 Jul 9;361(2):152-60.
16. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res.* 2001 Apr 18;475(1-2):57-67.
17. Crott JW, Mashiyama ST, Ames BN, Fenech M. The effect of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on chromosome damage in human lymphocytes in vitro. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Oct;10(10):1089-96.
18. French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, et al. Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Sep;74(3):288-94.
19. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 May;81(5):685-91.
20. Ortega-Garcia JA, Ferris-Tortajada J, Claudio L, Soldin OP, Sanchez-Sauco MF, Fuster-Soler JL, et al. Case control study of periconceptional folic acid intake and nervous system tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2010 Dec;26(12):1727-33.
21. Goh YI, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2008 Jan;28(1):3-13.
22. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Aug;28(8):680-9.
23. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Rep.* 2004 Mar-Apr;119(2):170-3.

24. Callaway L, Colditz PB, Fisk NM. Folic acid supplementation and spontaneous preterm birth: adding grist to the mill? *PLoS Med.* 2009 May 5;6(5):e1000077.
25. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med.* 2009 May 5;6(5):e1000061.
26. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep.* 1992 Sep 11;41(RR-14):1-7.
27. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002 - Diário Oficial da União, publicado no dia 18/12/2002.
28. Sanderson P, McNulty H, Mastroiacovo P, McDowell IF, Melse-Boonstra A, Finglas PM, et al. Folate bioavailability: UK Food Standards Agency workshop report. *Br J Nutr.* 2003 Aug;90(2):473-9.
29. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes: folate, other B-vitamins, and choline: prepublication copy. In: Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998. Chapter 8, page 11.
30. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 44, July 2003. (Replaces Committee Opinion Number 252, March 2001). *Obstet Gynecol.* 2003 Jul;102(1):203-13.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, UK; 84-85.
32. Nussbaum, RL, McInnes, RR, Willard, HF. Genetics of disorders with complex inheritance. In: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th ed, Philadelphia (PA): WB Saunders 2001. p. 289. Copyright © 2001 Elsevier.
33. Folic acid for the prevention of neural tube defects. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. *Pediatrics.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):325-7.
34. Wilson RD, Davies G, Désilets V, Summers A, Wyatt P, Young D. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003;25(11):959-65.
35. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):626-31.
36. Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ.* 2004 Dec 11;329(7479):1375-6.
37. Oakley GP, Mandel JS. Folic acid fortification remains an urgent health priority. *BMJ.* 2004 Dec 11;329(7479):1376.
38. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA.* 1999 May 5;281(17):1632-7.

39. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mar 5;95(5):373-80.
40. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007 Jun 6;297(21):2351-9.
41. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology.* 2008 Jan;134(1):29-38.
42. Achon M, Reyes L, Alonso-Aperte E, Ubeda N, Varela-Moreiras G. High dietary folate supplementation affects gestational development and dietary protein utilization in rats. *J Nutr.* 1999 Jun;129(6):1204-8.
43. Pickell L, Brown K, Li D, Wang XL, Deng L, Wu Q, et al. High intake of folic acid disrupts embryonic development in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011 Jan;91(1):8-19.
44. Holmes L, Harris J, Oakley GP, Jr., Friedman JM. Teratology Society Consensus Statement on use of folic acid to reduce the risk of birth defects. *Teratology.* 1997 Jun;55(6):381.
45. Oakley GP, Jr., Erickson JD. Vitamin A and birth defects. Continuing caution is needed. *N Engl J Med.* 1995 Nov 23;333(21):1414-5.





Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

APOIO:

