

Consequências
da falta de
folato
na **Gestação**

Profa. Dra. Lilian de Paiva Rodrigues Hsu
CRM-SP: 59.082

Professora adjunta da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo

Chefe do Setor de Gestação de Alto Risco do
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Consequências da falta de *folato* na *Gestação*

.....

Folato ou ácido fólico faz parte do grupo de vitaminas consideradas essenciais ao longo da vida, particularmente durante os estágios iniciais do desenvolvimento fetal. Atua como substrato para reações que afetam o metabolismo de vários aminoácidos, incluindo as vias de transmetilação e transulfuração.

A interferência na síntese de DNA resulta em divisão celular anormal. As células em rápida divisão, como as do sistema hematopoético, são as mais suscetíveis às irregularidades na produção de DNA. Assim, uma das primeiras manifestações clínicas da deficiência de folato é **a hipersegmentação dos neutrófilos, seguida, posteriormente, pela produção de células medulares megaloblásticas, eritrócitos macrocíticos e, finalmente, anemia macrocítica, também conhecida como anemia megaloblástica**. Anormalidades na divisão das células epiteliais e das células gonadais seguem nessa progressão¹.

folato e Gestação

A necessidade de folato aumenta durante os períodos de crescimento rápido do tecido. O desenvolvimento fetal se caracteriza por divisão celular generalizada. **Durante a gravidez, o incremento da massa de glóbulos vermelhos e do útero e os crescimentos fetal e placentário são processos dependentes de folato.**

A gravidez é reconhecida como uma época em que os requisitos de folato se encontram aumentados para sustentar a demanda por replicação celular rápida e crescimento de células fetais, placentárias e maternas. **A inadequação de folato durante a gestação tem sido associada a vários resultados adversos² e a maior risco de defeitos congênitos, como defeitos abertos de tubo neural (DTNs).**



A deficiência de folato pode determinar o acúmulo sérico de homocisteína, podendo se associar à síndrome hipertensiva da gestação, ao descolamento prematuro de placenta, a abortamentos de repetição, a partos prematuros, a baixo peso ao nascimento, à restrição de crescimento fetal e a algumas doenças crônicas cardiovasculares, cerebrovasculares, demência e depressão.

A enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) tem importante participação no metabolismo do folato e na formação do seu produto final, L-5-metiltetra-hidrofolato (5-MTHF), composto biologicamente ativo. Observou-se que a presença de polimorfismo de um único nucleotídeo 677CT no gene que codifica a MTHFR diminui a atividade dessa enzima, o que reduz as concentrações da forma ativa, 5-MTHF.

A relação entre polimorfismo e as concentrações plasmáticas de folato foi avaliada em metanálise que envolveu 38 estudos clínicos. Os resultados mostraram que concentrações de folato eram maiores nas mulheres geneticamente normais, portadoras, portanto, do genótipo CC, do que naquelas portadoras de polimorfismo, heterozigóticas

(CT) e homozigóticas (TT), tendo sido detectadas nas últimas menores concentrações de folato. Portanto, as concentrações sanguíneas dependem dessa variante genética³.

Acredita-se que essa mutação contribua para a malformação do sistema nervoso fetal e possa, ainda, afetar outros aspectos do desenvolvimento fetal.

Os resultados dos ensaios de intervenção húngara (randomizados, duplo-cegos e controlados por coorte) indicaram que suplementação multivitamínica contendo folato periconcepcional impedia a maior proporção (cerca de 90%) de DTN, bem como certa proporção (cerca de 40%) de defeitos cardíacos congênitos⁴.

O uso periconcepcional de suplementos contendo folato reduz a primeira ocorrência de DTN, bem como sua recorrência. Mulheres de populações nas quais prevalecem resultados adversos da gravidez geralmente consomem dietas com baixa disponibilidade de vitaminas e minerais, incluindo folato. **A ingestão de folato pode necessitar ser mantida após o fechamento completo do tubo neural para diminuir o risco de outros resultados adversos da gestação¹.** Como visto, o processo de divisão celular é fundamental para os desenvolvimentos embrionário e fetal. **O folato é importante por seu papel na síntese de ácidos nucleicos. A deficiência de folato está relacionada ao aumento da homocisteína plasmática. Durante a gravidez, concentrações de homocisteína materna têm sido associadas a mais risco para abortamento de repetição, síndrome hipertensiva gestacional^{5,6}, restrição de crescimento fetal, descolamento prematuro de placenta, prematuridade e baixo peso ao nascimento.**

Quanto às anomalias congênitas, há consenso na literatura de que **a reposição periconcepcional de folato previne DTN, sendo motivo de controvérsia em relação a outras anomalias, incluindo cardiopatias congênitas, anomalias do trato urinário, fendas faciais, encurtamento dos membros e estenose pilórica^{7,8}.**

folato e Gestação

Revisões sistemáticas associaram a suplementação de folato a menos risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional⁹ e risco reduzido para autismo^{10,11}. Os estudos incluídos foram de baixa qualidade e os dados, insuficientes para justificar alteração no aconselhamento ou nas recomendações para suplementação.

Em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, que incluiu mais de 5 mil mulheres com gestações únicas, assintomáticas, sem antecedentes de parto prematuro prévio, a suplementação com ácido fólico não reduziu o risco de prematuridade nem a ruptura prematura de membranas em comparação com gestações não suplementadas¹².

Lábio leporino, fenda palatina, defeitos cardíacos congênitos, encurtamento dos membros, defeitos do trato urinário e hidrocefalia congênita foram mal-formações congênitas associadas à deficiência de folato, mas as evidências apresentam baixa qualidade.

Atualmente, a suplementação periconcepcional de folato é universalmente aceita por diminuir a ocorrência e a recorrência de DTNs¹³⁻¹⁵. É recomendada a todas as mulheres durante a menacme, incluindo as que planejam engravidar e aquelas que não planejam nem fazem uso de métodos contraceptivos. Essa ampla recomendação baseia-se no grande número de gestações não planejadas e ao fato do fechamento do tubo neural ocorrer antes que muitas mulheres tenham a confirmação diagnóstica da gestação.

Deve ser administrado ao menos 30 dias antes da provável concepção e mantido até o final do primeiro trimestre de gestação¹⁶. **Mulheres em idade reprodutiva, portadoras ou não de polimorfismo genético nos genes que regulam o metabolismo do folato, podem se beneficiar da suplementação com L-metilfolato, apresentação sintética que contém a forma ativa do ácido fólico.**

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou diretriz¹⁷, baseada em evidências, para a suplementação diária de ferro e folato como intervenção de saúde pública para aprimorar os resultados perinatais e também reduzir as taxas de anemia materna durante a gestação. A suplementação diária oral de ferro e folato é recomendada como parte da assistência pré-natal para reduzir o risco de baixo peso ao nascimento, anemia materna e deficiência de ferro. Assim, a recomendação da OMS é que a suplementação de folato possa se estender ao longo de toda a gestação e não apenas no período periconcepcional.

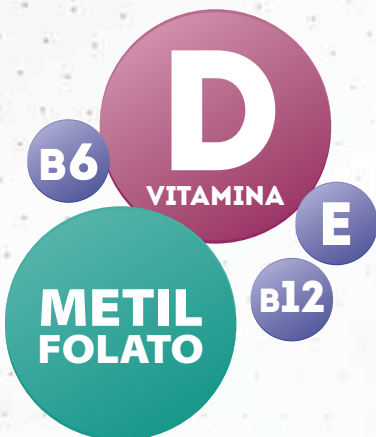
Referências bibliográficas

1. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000.
2. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr*. 2015;145(7):1636S-1680S.
3. Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jun;101(6):1286-94.
4. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5:4760-75.
5. Shim SM, Yun YU, Kim YS. Folic acid alone or multivitamin containing folic acid intake during pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia through meta-analyses. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59:110.
6. Hua X, Zhang J, Guo Y, et al. Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35:447.
7. Goh YI, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2008 Jan;28(1):3-13.
8. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Aug;28(8):680-9.
9. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015; 122:478.
10. Gao Y, Sheng C, Xie RH, et al. New perspective on impact of folic acid supplementation during pregnancy on neurodevelopment/autism in the offspring children – A systematic review. *PLoS One*. 2016;11:e0165626.
11. Wang M, Li K, Zhao D, et al. The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Mol Autism*. 2017;8:51.
12. Mantovani E, Filippini F, Bortolus R, et al. Folic acid supplementation and preterm birth: results from observational studies. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:481914.
13. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317:183.
14. Wilson RD, Genetics Committee, Wilson RD, et al. 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;37:534.
15. 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;13:593.
16. Mariani Neto C. Prevenção de defeitos abertos do tubo neural (DTN). São Paulo: Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Série Orientações e Recomendações Febrasgo, 2018.
17. OMS. Diretriz: suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2013.

FAMÍLIA OFOLATO

Agora maior e mais completa

ofolato D



1.000U.I.



2.000U.I.

Apresentação com 30 e 90 comprimidos

Pacientes em idade fértil
que precisam de suplementação
de metilfolato e vitamina D

ofolato D^{fer}



1.000U.I.



2.000U.I.

Apresentação com 30 comprimidos

Pacientes em idade fértil que
precisam de suplementação
de metilfolato, vitamina D e ferro

Posologia: 1 comprimido ao dia, ou a critério médico.

Alimentos isentos de registro conforme RDC 27/2010.