

Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural

The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects

Leonor Maria Pacheco Santos ¹
Michelle Zanon Pereira ¹

¹ Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Correspondência
L. M. P. Santos
Departamento de Nutrição,
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.
Campus Universitário
Darcy Ribeiro, Brasília, DF
70910-900, Brasil.
leopac@unb.br

Abstract

Neural tube defects are congenital malformations that occur during initial fetal development, leading to anencephaly and spina bifida; folic acid deficiency is the most important risk factor identified to date. Brazil has one of the world's highest neural tube defect rates. Food consumption surveys among pregnant Brazilian women showed a high rate of inadequate folic acid intake (< 0.6mg/day). In 2004, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) mandated the fortification of corn meal and wheat flour with folic acid (0.15mg/100g). The National Family Budget Survey estimated the average amount of bread/flour products available in households as 106.1g/day (contributing with 0.16mg folic acid/day). However, while in the South of the country the supply was 144g/day, in the North and Central West it barely reached 70g/day. Folic acid food fortification is mandatory in some 40 countries, but only four have assessed this strategy. The existing studies have all shown a significant impact, ranging from 19 to 78%. Folic acid fortification is an undeniably important intervention for primary prevention, and neural tube defects can now be considered a preventable epidemic.

Folic Acid; Neural Tube Defects; Anencephaly

Introdução

Os defeitos do tubo neural são malformações que ocorrem na fase inicial do desenvolvimento fetal, entre a terceira e a quinta semana de gestação, envolvendo a estrutura primitiva que dará origem ao cérebro e à medula espinhal. Anencefalia e espinha bífida respondem por cerca de 90% de todos os casos de defeitos do tubo neural. Os 10% dos casos restantes consistem principalmente em encefalocele.

Nos casos de anencefalia a extremidade superior do tubo neural não se fecha, resultando na ausência do cérebro. Estas gestações em geral resultam em aborto e aqueles nascidos vivos morrem poucas horas, ou dias, após o parto. A espinha bífida ocorre quando a extremidade inferior do tubo neural não se fecha, causando danos medulares significativos. Apesar da possível correção cirúrgica, a lesão nervosa é permanente e resulta em níveis diversos de paralisia dos membros inferiores, bexiga e intestino. Além do comprometimento físico, a maior parte dos indivíduos afetados também apresenta dificuldade de aprendizado. Nos casos de espinha bífida o defeito pode ser recoberto por pele essencialmente normal (espinha bífida oculta), ou associar-se com uma protusão cística, podendo conter meninges anormais e líquido cefalorraquidiano (meningocele), ou elementos da medula espinhal e/ou nervos (mielomeningocele) ^{1,2,3,4,5}. Na encefalocele, o

cérebro e as meninges herniam-se através de um defeito na calota craniana ^{4,6}.

O *Atlas Mundial de Defeitos Congênitos* publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁷ em 2003 mostrou prevalências variáveis de defeitos do tubo neural para os diferentes países no período 1993-1998; para o Brasil os dados foram coletados nas 11 maternidades acompanhadas pelo Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas (ECLAMC). A prevalência de anencefalia por mil nascidos vivos era baixa na Croácia (0,000) e em Cuba (0,007), atingindo os mais altos índices no Brasil (0,862), Paraguai (0,869), Chile (0,905) e México (1,532) ⁷. Já as menores prevalências de espinha bífida por mil nascidos vivos ocorriam na França/Paris (0,077) e Inglaterra/País de Gales (0,095) e as maiores no Brasil (1,139), Bulgária (1,152), Venezuela (1,196) e México (1,525) ⁷. Segundo estes dados o México figura em primeiro lugar e o Brasil em quarto, tanto na prevalência de anencefalia quanto de espinha bífida, entre os 41 países pesquisados. Usualmente estas prevalências são subestimadas, pois muitas gestações com defeitos do tubo neural são naturalmente, ou deliberadamente, interrompidas ⁷.

São escassas as publicações no Brasil sobre a prevalência dos defeitos do tubo neural. Os dados disponíveis mostravam taxas variando de 0,83:1.000 a 1,87:1.000 ⁸. O seguimento dos defeitos do tubo neural ocorridos em uma maternidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, entre 1990 e 2000 registrou uma prevalência de 4,2 defeitos do tubo neural por mil nascidos vivos, significativamente maior do que as estimativas anteriores ¹. Os resultados mais recentes do ECLAMC também mostraram prevalências mais altas de defeitos do tubo neural de: 3,13 (1999) 3,32 (2000) e 3,36 (2001) por mil nascidos vivos ⁹. Estas prevalências colocam o Brasil, ao lado do México, no patamar dos países com as mais altas taxas de defeitos do tubo neural.

As causas dos defeitos do tubo neural não são completamente conhecidas, mas as evidências indicam que, pelo menos em parte, se devem à nutrição deficiente, particularmente em ácido fólico, a causas genéticas ou ao uso de drogas. Certos medicamentos (como alguns usados para controlar convulsões) podem também causar defeitos de tubo neural. As mulheres que já têm um filho afetado correm um risco dez vezes maior de terem um outro filho com o mesmo problema ⁴. Por outro lado, os defeitos do tubo neural podem ocorrer, em 95% dos casos, em casos considerados de baixo risco, isto é, sem história de malformações congênitas em gestações anteriores ¹⁰.

Importância do ácido fólico na gestação

O ácido fólico é o mais importante fator de risco para os defeitos do tubo neural identificado até hoje. A suplementação periconcepcional e durante o primeiro trimestre de gravidez tem reduzido tanto o risco de ocorrência como o risco de recorrência para os defeitos do tubo neural em cerca de 50 a 70%. Devido à gravidade dos defeitos do tubo neural e sua morbimortalidade, tornam-se muito importantes o aconselhamento genético, a suplementação dietética com ácido fólico e o diagnóstico pré-natal das malformações do tubo neural ^{1,6}.

O ácido fólico tem um papel fundamental no processo da multiplicação celular, sendo, portanto, imprescindível durante a gravidez. O folato interfere com o aumento dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta e do feto ¹¹. O ácido fólico é requisito para o crescimento normal, na fase reprodutiva (gestação e lactação) e na formação de anticorpos. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos (glicina) e síntese de purinas e pirimidinas, síntese de ácido nucléico DNA e RNA e é vital para a divisão celular e síntese protéica. Conseqüentemente sua deficiência pode ocasionar alterações na síntese de DNA e alterações cromossômicas ¹².

As gestantes são propensas a desenvolver deficiência de folato provavelmente devido ao aumento da demanda desse nutriente para o crescimento fetal e tecidos maternos. Outros fatores que contribuem para deficiência de folato são a dieta inadequada, hemodiluição fisiológica gestacional e influências hormonais ¹².

O tubo neural se converte em medula espinhal e cérebro entre os dias 18 a 26 da gestação, período no qual muitas mulheres desconhecem ainda seu estado gravídico. É importante que a mulher em idade fértil tenha acesso a uma quantidade adequada de ácido fólico pelo menos um mês antes de engravidar. Contudo, como a gravidez nem sempre é planejada, justificam-se medidas de mais largo alcance, como a fortificação de alimentos com este micronutriente ⁴.

Até o momento desconhece-se o mecanismo pelo qual o ácido fólico previne os defeitos do tubo neural. Alguns estudos sugerem que este micronutriente corrige uma deficiência nutricional já instalada, enquanto que outros indicam que a função seria de compensar as deficiências que alguns indivíduos têm em processar o ácido fólico. Em um estudo recente, foi identificado que uma em cada sete pessoas pode portar uma mutação genética que provoca uma deficiência de ácido fólico, mesmo quando a alimentação contém a quantidade recomendada

de ácido fólico natural. Estas pessoas têm dificuldades para processar a forma da vitamina que se encontra naturalmente nos alimentos, comprometendo assim a absorção e diminuindo os níveis de ácido fólico no sangue. Desta forma as mulheres que possuem esta mutação genética podem correr um risco maior de gerar um feto com defeito de tubo neural ⁴.

Requerimentos, fontes alimentares e consumo de ácido fólico no Brasil

As recomendações nutricionais de 1989 (RDA) ¹³ indicavam um consumo de 0,18mg/dia para mulheres adultas e de 0,4mg/dia para gestantes. Em 1992 o Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) ¹⁴ recomendou para as mulheres que planejassem engravidar e com história familiar negativa de defeitos do tubo neural a ingestão de 0,4mg/dia, mas para aquelas com alto risco (história prévia de filhos com defeitos do tubo neural) a recomendação era dez vezes maior: 4mg/dia ¹⁴. Em 2000, o Institute of Medicine, dos Estados Unidos, elevou as recomendações nutricionais e estabeleceu 0,4mg/dia para mulheres e 0,6mg/dia para gestantes ¹⁵. No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ¹⁶ publicou regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada de proteína, vitaminas e minerais em 2005 que, no caso do ácido fólico, é equivalente ao proposto pelo Institute of Medicine em 2000. Considera-se difícil alcançar os requerimentos de folato com uma dieta normal equilibrada (sem alimentos fortificados), pois esta fornece cerca de 0,25mg/dia considerando o valor energético total de 2.200Kcal diárias ¹².

As melhores fontes de folato são as vísceras, o feijão e os vegetais de folhas verdes como o espinafre, aspargo e brócolis. Outros exemplos de alimentos fontes de ácido fólico são: abacate, abóbora, batata, carne de vaca, carne de porco, cenoura, couve, fígado, laranja, leite, maçã, milho, ovo, queijo ^{17,18,19}. A folacina não é estável ao calor e por isso o processamento de alimentos a temperaturas elevadas resulta em perdas consideráveis de ácido fólico; a cocção dos alimentos reduz 50% do seu teor ^{17,18}.

Existem alguns inquéritos sobre o consumo de folato durante a gravidez em mulheres brasileiras; curiosamente a grande maioria foi realizada no Rio de Janeiro, Brasil. Estudo sobre ingestão dietética realizado em 1993 com 201 gestantes, em um hospital municipal do Rio de Janeiro, observou 63,6% de prevalência de consumo dietético inadequado de folato (< 0,6mg/dia) ¹⁵ sendo as gestantes de baixa escolaridade e as que não usam suplementos contendo fola-

to as que apresentaram o maior risco ²⁰. Outra pesquisa realizada em 1996 no Rio de Janeiro com 74 gestantes e nutrizas observou uma prevalência de 80% de mulheres com ingestão de ácido fólico abaixo do recomendado ²¹. O estudo sobre o consumo alimentar de 99 gestantes adolescentes em serviço de assistência pré-natal da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, de Fortaleza, em 1997-1998, também verificou que as dietas estavam inadequadas, com menos de 70% de adequação em relação ao ácido fólico ²² usando como parâmetro a referência do Institute of Medicine.

O consumo de folato foi investigado em um hospital público do Rio de Janeiro no ano 2000, numa amostra composta por 328 parturientes, nas quais a prevalência de deficiência de folato na dieta (ingestão abaixo de 0,6mg/dia) ¹⁵ foi de 51,3%; somente 22,4% fizeram uso de suplemento medicamentoso contendo ácido fólico e quando esse suplemento foi adicionado ao folato da dieta, a prevalência caiu para 43,8% ¹⁹. Finalmente o maior estudo foi conduzido em 2004 e envolveu 1.180 gestantes adolescentes no Município do Rio de Janeiro ²³; verificou-se que o consumo de folato durante a gravidez esteve abaixo da recomendação em pelo menos 75% das adolescentes adotando-se a referência do Institute of Medicine.

Programas de intervenção com ácido fólico

Em 1998, a Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, determinou que cereais manufaturados (farinha, arroz, pães, macarrão entre outros) fossem enriquecidos com ácido fólico na concentração de 0,14mg/100g de produto. A fortificação deveria ser feita com a forma sintética do folato, que é mais biodisponível que o folato encontrado naturalmente nos alimentos ²⁴.

No Canadá, muitas mulheres não recebiam suplementos de ácido fólico antes da concepção, por isso, em 1998, a maioria dos cereais foi fortificada com ácido fólico, promovendo um adicional de 0,1-0,2mg por dia de folato para a população do Canadá ²⁵. O programa de fortificação no Canadá estabeleceu 0,15mg/100g de farinha e este nível de fortificação com folato foi estimado para reduzir a incidência de defeitos do tubo neural em 22% ²⁶.

Na Costa Rica, a farinha de trigo foi fortificada com ácido fólico e outros micronutrientes a partir de 1998 e a farinha de milho depois de 1999 ²⁷. No Chile, a farinha de trigo era fortificada com ferro e vitaminas do complexo B pela legislação desde 1950 e em janeiro de 2000, o Ministério da

Saúde chileno estabeleceu a adição de 0,22mg de ácido fólico por 100g neste produto²⁸. O resultado esperado por essa política é que as mulheres em idade reprodutiva consumam a quantidade recomendada de ácido fólico de 0,4mg/dia.

A exemplo do que ocorreu em diversos países, no Brasil o Ministério da Saúde deliberou e a ANVISA abriu consulta pública para discutir a fortificação de farinhas com micronutrientes. Durante este processo a Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) sugeriu a fortificação com ácido fólico. Seguiu-se regulamentação da adição de ferro e ácido fólico às farinhas de trigo e milho no Brasil pela RDC n. 344 da ANVISA²⁹ que determinou, a partir de junho de 2004, que cada 100g destas farinhas contenham 0,15mg de ácido fólico. Este teor é comparável ao americano e canadense (0,14mg e 0,15mg respectivamente), porém inferior ao chileno (0,22). Certas organizações americanas têm recomendado que a fortificação seja de 0,35mg/100g de produto^{30,31}.

Alguns especialistas no Brasil têm questionado que talvez apenas a fortificação de farinhas não seja suficiente, considerando a diversidade dos hábitos alimentares regionais^{8,32}. Os dados da *Pesquisa de Orçamento Familiar* (POF 2002-2003)³³ permitem avaliar em parte esta questão; para os produtos farináceos encontrados com frequência apreciável na POF (fubá, creme e flocos de milho, farinha de trigo, massas, panificados e biscoitos) a disponibilidade média diária domiciliar foi de 106,1g. Isto permitiria um aporte adicional de ácido fólico de 0,16mg/dia, levando em conta o nível da fortificação regulamentada. Há de se alertar, contudo, para variações regionais expressivas: no Sul a aquisição domiciliar média de farinhas e derivados foi de 144g/dia contribuindo, em tese, com 0,217mg de ácido fólico. Em contraste no Norte e Centro-Oeste a aquisição beirou as 70g/dia e o aporte de folato não passaria de 0,1mg. Porém, considerando que 24% da despesa com alimentos corresponderam a refeições fora do domicílio, o consumo real de farinhas e seus derivados é certamente maior³³.

Atualmente cerca de quarenta países tornaram obrigatória a fortificação da farinha de trigo com ácido fólico, entre eles a maioria dos países nas Américas e alguns na África e Ásia. Até o momento nenhum dos países da Europa ou da Oceania adotaram tal medida³⁴.

Um estudo de coorte retrospectiva internacional em 13 países europeus concluiu que as recomendações da década de 90, no sentido de as mulheres aumentarem o consumo de ácido fólico quando planejam engravidar, não foram efetivas e que, na região como um todo, as prevalências de defeitos do tubo neural se mantiveram

estáveis. Neste contexto os autores sugerem que a fortificação das farinhas com ácido fólico representa uma oportunidade de oferecer ácido fólico à população ultrapassando as barreiras sociais e econômicas. Onde as condições de processamento de alimentos são favoráveis, a fortificação pode ser uma medida de efetividade rápida e baixo custo³⁵.

Desde 1996 a fortificação voluntária de alimentos com folato foi autorizada na Austrália e Nova Zelândia com o propósito de prevenir os defeitos do tubo neural. Foi relatada uma diminuição na incidência de defeitos do tubo neural na população não aborígine, mas nenhuma mudança na população aborígine³⁶. Baseado nessa e em outras considerações, em maio de 2004, o Conselho Ministerial de Regulação de Alimentos da Austrália e Nova Zelândia concordou que a lei de fortificação de alimentos com ácido fólico deve ser prioridade³⁷.

No Reino Unido, o Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy havia recomendado no ano 2000 que todas as farinhas fossem fortificadas com ácido fólico na concentração de 0,24mg/100g de produto³⁸. Porém esta medida não foi implementada e, em abril de 2006, a Food Standards Agency, do Reino Unido, recomendou a fortificação obrigatória dos pães com ácido fólico.

Efeitos da suplementação e fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural

No início da década de 90 estudos de intervenção com ácido fólico demonstraram efeitos significativos na prevalência dos defeitos do tubo neural. Recentemente a colaboração Cochrane realizou uma revisão sistemática sobre a suplementação com ácido fólico no período da concepção e a prevenção dos defeitos de tubo neural³⁹. Foram analisados quatro estudos de intervenção controlados, envolvendo 6.425 mulheres. Os autores concluíram que o uso do ácido fólico foi eficaz e mostrou um forte efeito protetor, reduzindo de modo significante a incidência de defeitos do tubo neural (risco relativo = 0,28; IC95%: 0,13-0,58). Os autores recomendam que informações sobre ácido fólico deveriam estar disponíveis para a população nos sistemas de saúde e de educação e que as mães de um filho com este problema deveriam receber suplementação com ácido fólico de modo contínuo³⁹.

Contudo a efetividade deste tipo de estratégia como medida de saúde pública tem sido questionada. Tanto a coorte internacional retros-

pectiva³⁵ como um estudo sobre suplementação na Noruega⁴⁰ observaram que poucas mulheres utilizavam os suplementos com ácido fólico antes de verificar que estavam grávidas e, portanto, a suplementação iniciava tarde demais para a prevenção de defeitos de tubo neural. Assim, não se verificou uma diminuição desses defeitos congênitos, mesmo com a suplementação; os autores sugeriram que fosse adotada a estratégia de fortificação⁴⁰.

Mais recentemente diversos estudos sobre os efeitos da fortificação com ácido fólico foram publicados, demonstrando, também, reduções significativas na prevalência de defeitos do tubo neural. O efeito protetor foi comprovado nos

diversos países e regiões estudados e variou de 16 a 78% (Tabela 1). Apesar de quarenta países adotarem a fortificação obrigatória³⁴ o impacto da estratégia foi avaliado em apenas cinco.

Alguns estudos têm indicado que, para além da prevenção de defeitos do tubo neural, o ácido fólico pode interferir no metabolismo da homocisteína contribuindo para a prevenção da doença cardiovascular^{41,42,43,44} e ainda que o ácido fólico pode ter um efeito protetor em relação ao câncer^{3,45}. Nos Estados Unidos dados de monitoramento dos nascidos vivos sugerem que o ácido fólico pode prevenir outros defeitos congênitos como fissura do palato e labial e defeitos nos membros inferiores e posteriores³¹.

Tabela 1

Impacto da fortificação de farinhas com ácido fólico na redução da prevalência de defeitos de tubo neural, 1991-2005.

País/Província	Prevalência por mil nascidos vivos		Percentual de redução	Razão de prevalência e/ou (IC95%)	p valor	Referência
	Antes	Após				
Estados Unidos *	0,378	0,305	19	0,81 (0,75-0,87)	–	Honein et al. 51
Estados Unidos ** (anencefalia)	0,184	0,094	23 (ambos)	–	–	Centers for Disease Control and Prevention 52
Estados Unidos ** (espinha bífida)	0,249	0,201	23 (ambos)	–	–	Centers for Disease Control and Prevention 52
Estados Unidos *** (anencefalia)	0,243	0,205	16	0,84 (0,75-0,95)	–	Williams et al. 53
Estados Unidos *** (espinha bífida)	0,515	0,354	31	0,69 (0,63-0,74)	–	Williams et al. 53
Canadá/Ontário	1,13	0,58	48	0,52 (0,40-0,67)	< 0,0001	Ray et al. 25
Canadá/Quebec	1,89	1,28	32	–	< 0,001	De Wals et al. 54
Canadá/Nova Escócia	2,58	1,17	54	0,46 (0,32-0,66)	< 0,001	Food and Drug Administration 26
Canadá/Newfoundland	4,36	0,96	78	0,22 (0,14-0,35)	< 0,0001	Liu et al. 55
Costa Rica #	0,97	0,63	35	–	–	Chen & Rivera 27, Ministerio de la Salud 56
Chile ##	1,70	1,01	40	0,60 (0,46-0,77)	–	Hertrampf & Cortés 28
Chile ###	–	–	31	–	< 0,001	Castilla et al. 9
Chile § (anencefalia)	0,64 e 0,82	0,318	42	0,58 (0,37-0,90)	= 0,01.	Lopez-Camelo et al. 57
Chile § (espinha bífida)	0,932	0,477	51	0,49 (0,34-0,73)	< 0,001	Lopez-Camelo et al. 57
Austrália §§/Sul	2,00	1,10	45	–	= 0,03	Chan et al. 58
Austrália §§/Oeste – indígenas	2,55	2,56	0	–	–	Bower et al. 36
Austrália §§/Oeste – não indígenas	1,79	1,29	30	–	–	Bower et al. 36

* Dados nacionais do registro de nascidos vivos (exceto: Connecticut, Maryland, New Mexico, New York e Oklahoma);

** Dados nacionais do registro de nascidos vivos (exceto: Maryland, New Mexico e New York);

*** Dados do registro de nascidos vivos de 24 Estados americanos;

Registro nacional de enfermidades congênitas do Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud/Centro de Registro de Enfermidades Congénitas (INCIENSA/CREC);

Vigilância estabelecida em nove hospitais de Santiago, Chile;

Seis hospitais participantes do Estudo Latino-Americano Colaborativo de Malformações Congênitas (ECLAMC);

§ Treze hospitais;

§§ Dados regionais do registro de nascidos vivos: fortificação voluntária + campanha educativa.

Por outro lado, alguns estudos relatam que o aumento da ingestão de ácido fólico pode mascarar a deficiência de vitamina B12 em idosos 46,47 fato que, segundo alguns estudiosos, poderia facilmente ser resolvido com a fortificação dupla dos alimentos com vitamina B12 além de ácido fólico 48,49.

Considerações finais

A fortificação de alimentos com ácido fólico é uma intervenção inquestionável na prevenção primária dos defeitos do tubo neural e foi acertada a decisão de torná-la obrigatória no Brasil. Contudo especialistas sugerem algumas medidas a ser tomadas: (1) incluir os defeitos do tubo neural na lista de doenças de notificação compulsória, ou garantir o preenchimento completo do campo 34 da Declaração de Nascidos Vivos, com o objetivo de determinar sua prevalência nas diferentes regiões do país e compará-la com

a prevalência após a fortificação; (2) promover campanhas educativas sobre a importância do ácido fólico na prevenção dos defeitos do tubo neural, recomendando que as mulheres em idade fértil consumam 0,4mg/dia; (3) garantir suplementação medicamentosa para mulheres com gestação anterior afetada por defeitos do tubo neural, tendo em vista que a necessidade é dez vezes maior, ou seja, 4mg/dia e; (4) realizar estudos epidemiológicos para aferir a eficácia da medida adotada 8,32.

À luz dos conhecimentos atuais, os defeitos de tubo neural devem ser encarados como uma “epidemia” passível de prevenção 50. Na comunidade científica internacional existe um claro movimento no sentido de que fortificação com ácido fólico seja implementada universalmente visando prevenir os defeitos do tubo neural 34,45,50. As crianças afetadas por defeitos do tubo neural, suas famílias e os profissionais envolvidos no seu atendimento 8 são os que sentem a real magnitude deste problema.

Resumo

Defeitos do tubo neural são malformações que ocorrem na fase inicial do desenvolvimento fetal, levando à anencefalia e espinha bífida; o ácido fólico é o mais importante fator de risco identificado até hoje. A prevalência relatada de defeitos do tubo neural coloca o Brasil no patamar dos países com as mais altas taxas no mundo. Inquéritos sobre consumo de folato entre gestantes brasileiras mostram ingestão altamente deficiente (< 0,6mg/dia). A ANVISA regulamentou para 2004 a adição de ácido fólico às farinhas de trigo e milho (0,15 mg/100g). A Pesquisa de Orçamento Familiar indicou que a disponibilidade média diária domiciliar de panificados/farináceos era 106,1g (aportando 0,16mg/dia folato). Porém se na Região Sul a disponibilidade era 144g/dia, no Norte e Centro-oeste não chegava a 70g/dia. Apesar de 40 países adotarem a fortificação obrigatória, apenas quatro avaliaram esta estratégia. Todos os estudos demonstraram impacto e reduções significativas na prevalência de defeitos do tubo neural, variando de 19 a 78%. A fortificação de alimentos com ácido fólico é uma intervenção inquestionável na prevenção primária; à luz dos conhecimentos atuais deve-se considerar os defeitos do tubo neural como uma “epidemia” passível de prevenção.

Ácido Fólico; Defeitos do Tubo Neural; Anencefalia

Colaboradores

L. M. P. Santos coordenou o projeto e em conjunto com M. Z. Pereira revisou a bibliografia, sendo ambas responsáveis pela autoria e revisão final deste texto.

Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde e Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (processo n. 193.000.076/2005) pelo financiamento.

Referências

1. Aguiar MJB, Campos AS, Aguiar RALP, Lana AMA, Magalhães RL, Babeto LT. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *J Pediatr* (Rio de J) 2003; 79:129-34.
2. Mitchell LE, Adzick NS, Meckionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364:1885-95.
3. Bailey LB, Rampersad GC, Kauwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 2003; 133:1961S-8S.
4. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 3:4-13.
5. Eicholzer M, Tönz O, Zimmermann R. Folic acid: a public health challenge. *Lancet* 2006; 367:1352-61.
6. Botto LD, Moore CA, Khoury JM, Erickson JD. Neural tube defects – review articles. *Med Prog* 1999; 341:1509-17.
7. World Health Organization. World atlas of birth defects (2003). <http://www.who.int/genomics/publications/en/> (acessado em 07/Mai/2006).
8. Grillo E, Silva RJM. Defeitos de tubo neural e hidrocefalia congênita: porque conhecer as suas prevalências? *J Pediatr* (Rio de J) 2003; 79:105-6.
9. Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra MG, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003; 123A:123-8.
10. Cha SC. Prevenção dos defeitos de tubo neural (DTN). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal* 1996; 1:7-11.
11. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl):1295S-303S.
12. Vítolo MR. Nutrição: da gestação à adolescência. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores; 2003.
13. National Research Council/Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. 10th Ed. Washington DC: National Academy Press; 1989.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of case of spina bifida and other neural defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41 (RR-14):1-7.
15. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and coline. Washington DC: National Academy Press; 2000.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 269, de 22 setembro de 2005. Aprova o regulamento técnico sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18828&word> (acessado em 09/Mai/2006).
17. Vannucchi H, Jordão Jr. AAJ. Vitaminas hidrossolúveis. In: Dutra-de-Oliveira JE, Marchini JS, organizadores. Ciências nutricionais. São Paulo: Sarvier; 1998. p. 191-207.
18. Franco G. Tabela de composição de alimentos. 9^a Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.
19. Fonseca VM, Sichieri R, Basílio L, Ribeiro LVC. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol* 2003; 6:319-27.
20. Lima HT, Saunders C, Ramalho A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2002; 2: 303-11.
21. Trugo NMF. Micronutrient regulation in pregnant and lactating women from Rio de Janeiro. *Arch Latinoam Nutr* 1997; 47 (2 Suppl 1):30-4.
22. Azevedo DV, Sampaio HAC. Consumo alimentar de gestantes adolescentes atendidas em serviço de assistência pré-natal. *Rev Nutr* 2003; 16:273-80.
23. Barros DC, Pereira RA, Gama SGN, Leal MC. O consumo alimentar de gestantes adolescentes no Município do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública* 2004; 20 Suppl 1:S121-9.
24. Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Regist* 1996; 61:8781-97.
25. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002; 360:2047-8.
26. Persad VL, van den Hof MC, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167:241-5.
27. Chen LT, Rivera MA. The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutr Rev* 2004; 62 (6 Pt 2): S40-3.
28. Hertrampf E, Cortés F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev* 2004; 62 (6 Pt 2): S44-8.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o regulamento técnico para a fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/344_02rdc.htm (acessado em 05/Mai/2006).
30. American Academy of Pediatrics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104:325-7.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Neural tube defect surveillance and folic acid intervention – Texas-Mexico border 1993-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:1-4.
32. Horovitz DDG, Llerena Jr. JC, Mattos RA, Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: panorama atual. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1055-64.
33. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-3: aquisição alimentar domiciliar *per capita*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2004.
34. Maberly GF, Stanley FJ. Mandatory fortification of flour with folic acid: an overdue public health opportunity. The scientific benefit is clear, but translating this into practice requires advocacy. *Med J Aust* 2005; 183:342-3.

35. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330:571.
36. Bower C, Eades S, Payne J, D'Antoine H, Stanley F. Trends in neural tube defects in Western Australia in Indigenous and non-Indigenous populations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18:277-80.
37. Bower C, Stanley FJ. Case for mandatory fortification of food with folate in Australia, for the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70:842-3.
38. Department of Health. Folic acid and prevention of disease. Report of Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. London: The Stationery Office; 2000. (Report on Health and Social Subjects, 50).
39. 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 4, 1998.
40. Staff AC, Loken EB, Holven K, Sygnetveit K, Vollset SE, Smeland S. Effects of public initiatives aimed at reducing neural tube defects with folic acid supplementation. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:435-7.
41. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:324-32.
42. Rader JJ. Folic acid fortification, folate status and plasma homocysteine. *J Nutr* 2002; 132 (8 Suppl):2466S-70S.
43. Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Habashi J, Hart NI, et al. Effect of implementation of folic acid fortification of food on homocysteine concentrations in subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:536-9.
44. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, McPartlin J, Lee YJ, et al. Low-dose folic acid lowers plasma homocysteine levels in women of child-bearing age. *Q J Med* 2002; 95:733-40.
45. Oakley GP, Mandel JS. Commentary: folic acid fortification remains an urgent health priority. *BMJ* 2004; 329:1376.
46. Balk HW, Russel RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:357-77.
47. Hirsch S, Maza P, Barrera G, Gattás PM, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin b-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132:289-91.
48. Ray JG, Vermeulen MJ, Langman LJ, Boss SC, Cole DEC. Persistence of vitamin B12 insufficiency among elderly women after folic acid food fortification. *Clin Biochem* 2003; 36:387-91.
49. Oakley GP. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1889-90.
50. Brent RL, Oakley GP, Mattison DR. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Pediatrics* 2000; 106:825-7.
51. 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; 285:2981-6.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly prevalence – United States 1991-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51(RR13):9-11.
53. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66:33-9.
54. De Wals P, Rusen ID, Lee NS, Morin P, Niyonsenga T. Trends in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67:919-23.
55. Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4:20.
56. Ministerio de Salud. Tendencias de las disrafias del tubo neural en Costa Rica. *Boletín Epidemiológico* 2002; 2:2.
57. Lopez-Camelo JS, Orioli IM, Graça Dutra M, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A* 2005; 135:120-5.
58. Chan A, Pickering J, Haan EA, Netting M, Burford A, Johnson A, et al. Folate before pregnancy: the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 8-10.

Recebido em 18/Mai/2006

Aprovado em 04/Set/2006