

**SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO**

Nº 1 • 2020



**PREVENÇÃO DOS
DEFEITOS ABERTOS DO
TUBO NEURAL – DTN**

Mariani Neto C. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural –DTN. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2020. [Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal; Comissão Nacional Especializada em Perinatologia; Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-natal].
vi, 24p.

1. Tubo neural 2. Estruturas embrionárias 3. Anormalidades

ISBN 978-65-87832-00-5

NLM – WL101



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

*Diretora de Defesa e Valorização
Profissional*

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM MEDICINA FETAL

Presidente

Roseli Mieko Yamamoto Nomura

Vice-presidente

Jose Antonio de Azevedo Magalhaes

Secretário

Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Membros

Alberto Borges Peixoto

Carlos Henrique Mascarenhas Silva

Carolina Leite Drummond

Edward Araujo Júnior

Fernando Artur Carvalho Bastos

Guilherme Loureiro Fernandes

Jorge Fonte de Rezende Filho

Marcello Braga Viggiano

Maria de Lourdes Brizot

Nádia Stella Viegas Dos Reis

Reginaldo Antonio de Oliveira Freitas Junior

Rodrigo Ruano



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM PERINATOLOGIA

Presidente

Rita de Cássia Sanchez

Membros

Adson José Martins Vale

Conrado Milani Coutinho

Eduardo de Souza

Eduardo Felix Martins Santana

Henrique Zacharias Borges Filho

Isabela Cristina Coutinho de Albuquerque

Neiva Coelho

Lilian Cristina Caldeira Thomé

Mário Júlio Franco

Vardeli Alves de Moraes

Vinicius Pacheco Zanlorenci



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL

Presidente

Fernanda Garanhani de Castro Surita

Vice-presidente

Lilian de Paiva Rodrigues Hsu

Membros

Adriana Gomes Luz

Edson Gomes Tristão

Eliana Amaral

Eugenia Glaucy Moura Ferreira

Francisco Herlânio Costa Carvalho

Joeline Maria Cleto Cerqueira

José Meirelles Filho

Luciana Silva dos Anjos França

Marianna Facchinetti Brock

Mary Uchiyama Nakamura

Patrícia Gonçalves Teixeira

Renato Ajeje

Sérgio Hecker Luz

SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

PREVENÇÃO DOS DEFEITOS ABERTOS DO TUBO NEURAL – DTN

Apresentação

Neste fascículo da Série Orientações e Recomendações Febrasgo apresentamos um tema de extrema importância do ponto de vista médico e social, que permeia a rotina dos obstetras desde a concepção ao parto e puerpério. Por esta razão foram envolvidas três Comissões Nacionais Especializadas da Febrasgo: de Medicina fetal, de Perinatologia e de Pré-natal, que avaliaram o texto elaborado pelo Dr Corintio Mariani Neto, Presidente da CNE de Aleitamento Materno.

A ocorrência de defeitos abertos do tubo neural (DTNs) continua representando um tema bastante relevante em termos de saúde pública. Isto porque o fechamento do tubo neural acontece muito precocemente, até o 28º dia pós-concepção, quando muitas mulheres ainda não sabem que estão grávidas. Além de tratar-se de uma malformação que tem impactos importantes sobre a gravidez, as estatísticas são alarmantes. No mundo, aproximadamente 300.000 crianças nascem anualmente com algum tipo de DTN que corresponde a 29% das mortes neonatais associadas a anomalias congênitas em países de baixa renda.

Nesta edição são abordados os pontos relevantes dos DTNs, tais como os tipos de malformações, com figuras ilustrativas sobre as principais delas e suas consequências clínicas. Devido à importância do Ácido Fólico no processo de formação do tubo neural, as consequências de sua deficiência e a complexidade de seu metabolismo para o efeito eficaz no processo de desenvolvimento do tubo neural, foi dada uma atenção especial ao metabolismo desta substância, sua biodisponibilidade, assim como os possíveis defeitos genéticos envolvidos no seu processo metabólico.

São apontados os fatores de risco para os DTNs atribuídos a uma complexa combinação de diferentes fatores, como exposições ambientais a certos medicamentos, condições médicas maternas, associações geográficas e étnicas, etiologias genéticas e história familiar, fatores ambientais.

Importante é que para produzir um defeito, a influência externa deve estar presente durante os primeiros 28 dias de desenvolvimento, quando o tubo neural está se formando. Por esta razão deve o médico orientar a sua paciente sobre esta questão e esta preocupação deve se iniciar mesmo antes da concepção. Como pode-se observar nas conclusões do autor, a palavra de ordem é a prevenção. Nos Estados Unidos, só a fortificação de alimentos, resultou

na redução de 19% de todas as formas de DTN, com uma diminuição de 11% da anencefalia e de 23% de espinha bífida. É um bom exemplo de como devemos atuar.

Esta é mais uma contribuição da Febrasgo para a educação continuada de seus associados. Façam bom proveito desta excelente edição.

A Diretoria

Como citar:

Mariani Neto C. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2020. [Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.1/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal; Comissão Nacional Especializada em Perinatologia; Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-natal].

PREVENÇÃO DOS DEFEITOS ABERTOS DO TUBO NEURAL – DTN

Corintio Mariani Neto^{1,2}

¹Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, São Paulo, SP, Brasil.

²Curso de Medicina, Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Revisar as evidências sobre o uso do ácido fólico periconcepcional para prevenção dos defeitos abertos do tubo neural (DTNs).

Métodos: Revisão da literatura sobre o assunto e seleção de publicações no período de 1998 a 2018.

Resultados: O uso do ácido fólico, iniciado ao menos um mês antes da concepção e continuado durante o primeiro trimestre da gravidez é o método mais eficaz de prevenção dos DTNs. A dose avaliada em estudos clínicos e reiterada em literatura é de 400 mcg diários para casos de baixo risco e dez vezes mais (4 mg) para as mulheres com alto risco de DTN. Não há relatos de efeitos adversos com doses diárias abaixo de 1mg. Mesmo com essas doses, uma parcela da população feminina poderá apresentar algum tipo de DTN decorrente de outros fatores, como deficiências enzimáticas de origem genética.

Conclusão: O uso de ácido fólico periconcepcional ainda é o meio mais eficaz para a prevenção de DTNs.

Descritores

Ácido fólico; Folato; Defeito do tubo neural; Defeito aberto do tubo neural

HIGHLIGHTS

A ocorrência de defeitos abertos do tubo neural (DTNs) continua representando um tema bastante relevante em termos de saúde pública. Isto porque o fechamento do tubo neural acontece muito precocemente, até o 28º dia pós-concepção, quando

muitas mulheres ainda não sabem que estão grávidas. As crianças acometidas apresentam elevada morbidade e mortalidade, dependendo da forma com que o DTN se manifesta. A fortificação de alimentos com ácido fólico, instituída há duas décadas, contribuiu para reduzir a prevalência dos DTNs em populações carentes, mas não eliminou o problema. O uso de suplementos de ácido fólico, iniciado ao menos um mês antes da concepção e continuado durante o primeiro trimestre da gravidez constitui, até o momento, o método mais eficaz de prevenção dos DTN. A dose avaliada em estudos clínicos e reiterada em literatura é de 400 mcg diários para casos de baixo risco e dez vezes mais (4 mg) para as mulheres com alto risco de DTN. Não há relatos de efeitos adversos com doses abaixo de 1mg por dia. Mesmo com essa profilaxia, parte da população feminina poderá gerar um filho com algum tipo de DTN decorrente de outros fatores, como, por exemplo, deficiências enzimáticas de origem genética.

INTRODUÇÃO

Do ponto de vista embriológico, o tubo neural começa a se formar a partir da dobradura da placa neural - uma placa plana de células neuroepiteliais - na linha média. Isso ocorre em torno de três a quatro semanas após a fertilização, uma época em que, frequentemente, as mulheres ainda não perceberam que estão grávidas. O fechamento deste tubo começa na região cervical e se estende para cima e para baixo por mecanismos complexos, num processo descontínuo (C).⁽¹⁾

De um modo bastante simplista, a falha do fechamento do tubo neural na extremidade cranial resulta em anencefalia e a falha de fechamento no extremo caudal resulta na espinha bifida ou mielomeningocele. O processo de fechamento do tubo neural envolve múltiplos processos celulares e moleculares que são rigorosamente regulados. Mutações em quaisquer dos genes envolvidos neste processo podem resultar em fechamento anômalo e defeito aberto do tubo neural (DTN) (C).⁽²⁾

Em suma, quando o tubo neural não se fecha corretamente, ocorre um defeito aberto do tubo neural (B).⁽³⁾ Os vários tipos de DTN estão resumidos abaixo e incluem malformações do cérebro, crânio, medula espinhal, meninges, vértebras e pele circunjacente (B).⁽⁴⁾

MALFORMAÇÕES CRANIANAS

Anencefalia ⇒ falha de fusão da porção cefálica das dobras neurais; ausência de crânio e pele, com degeneração do encéfalo. É o DTN mais grave; incompa-

tível com a vida extrauterina, apesar de relatos de sobrevivência por até algumas semanas.



Figura 1. Anencefalia

Exencefalia ⇒ falha de formação do couro cabeludo e do crânio; exteriorização do cérebro anormalmente formado.

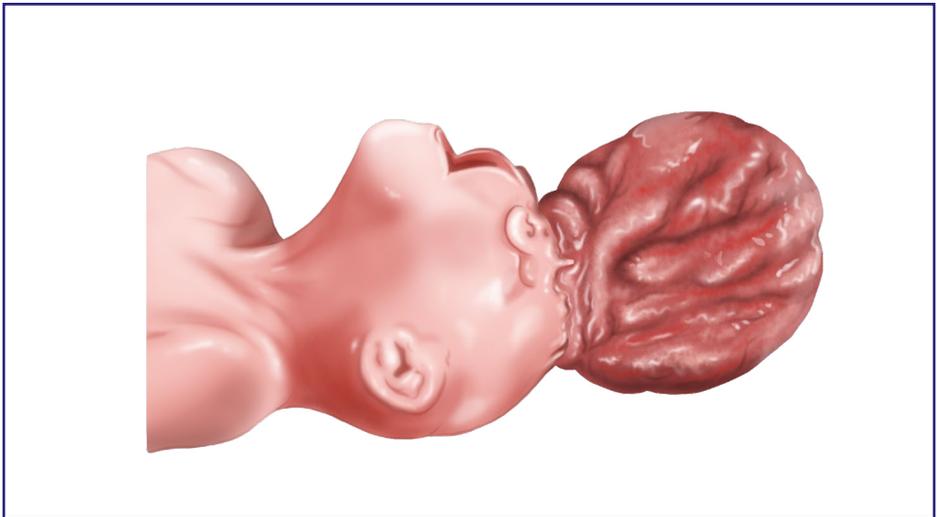


Figura 2. Exencefalia

Encefalocele ⇒ falha de formação completa do crânio; extrusão de tecido cerebral em saco membranosos.

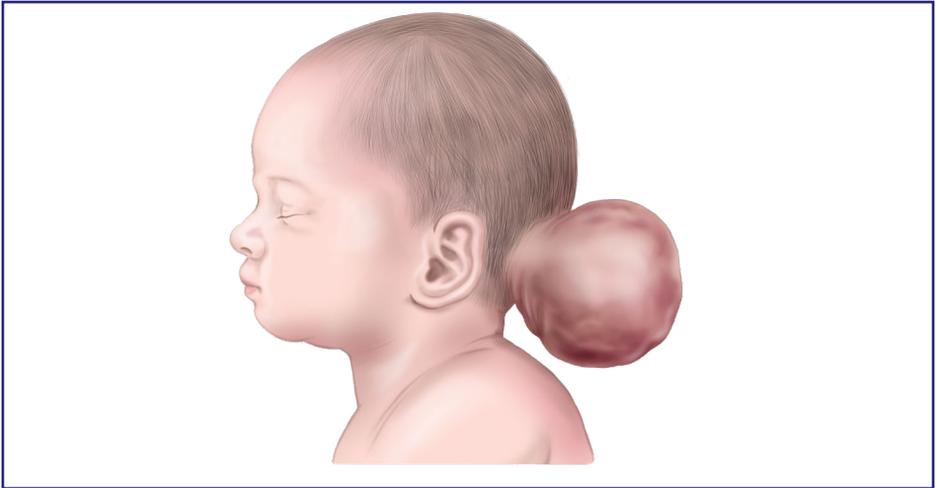


Figura 3. Encefalocele

Iniencefalia ⇒ defeito das vértebras cervicais e torácicas superiores; tecido cerebral anormalmente formado e retroflexão extrema da coluna superior.

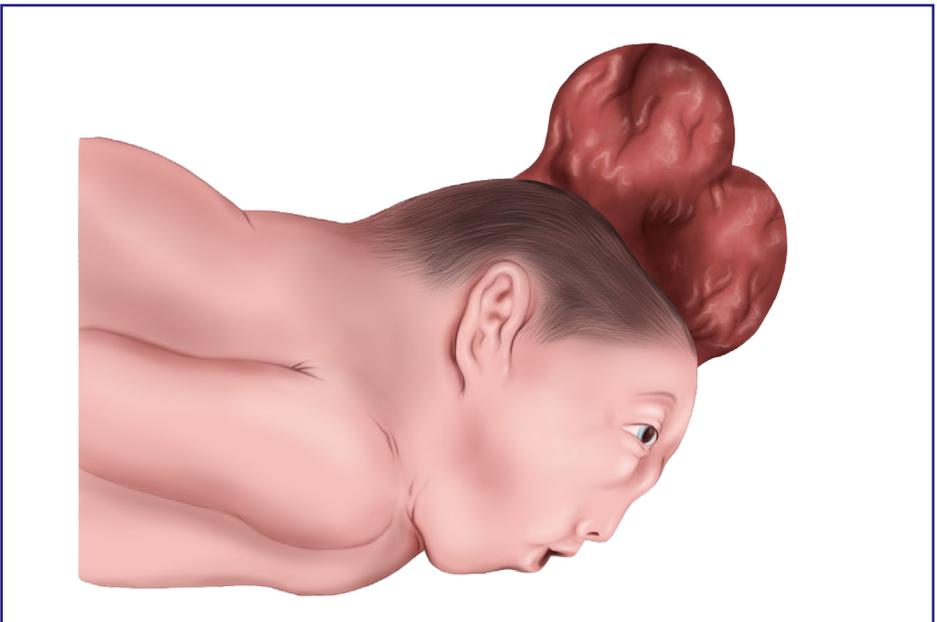


Figura 4. Iniencefalia

MALFORMAÇÕES ESPINHAIS

Espinha bífida ⇒ falha de fusão da porção caudal do tubo neural, geralmente de três a cinco vértebras contíguas; em geral, medula espinhal ou meninges, ou ambas, expostas ao líquido amniótico. Apresenta-se das seguintes formas:

Espinha bífida oculta ⇒ Nesse tipo de defeito, as meninges não herniam através da abertura no canal medular. Anormalidades dos processos espinhosos e do arco neural são assintomáticas e só detectadas em eventuais exames de imagem.

Meningocele ⇒ falha de fusão da porção caudal do tubo neural; meninges expostas.

Mielomeningocele ⇒ falha de fusão da porção caudal do tubo neural; meninges e tecido neural exposto.

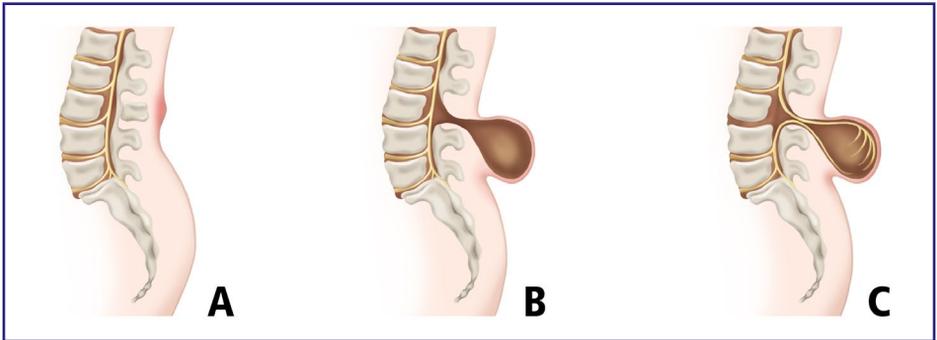


Figura 5. Espinha bífida oculta (A), meningocele (B) e mielomeningocele (C)

Mielosquise ⇒ falha de fusão da porção caudal do tubo neural; massa achatada de tecido neural exposto.

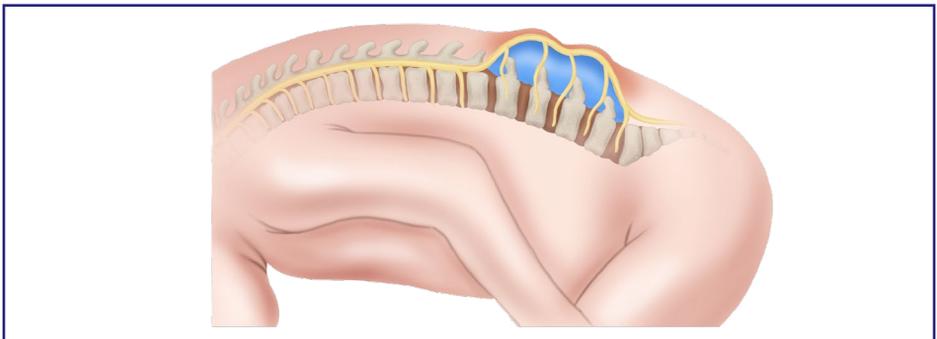


Figura 6. Mielosquise

Raquisquise ⇒ falha da fusão dos arcos vertebrais; medula espinal exposta

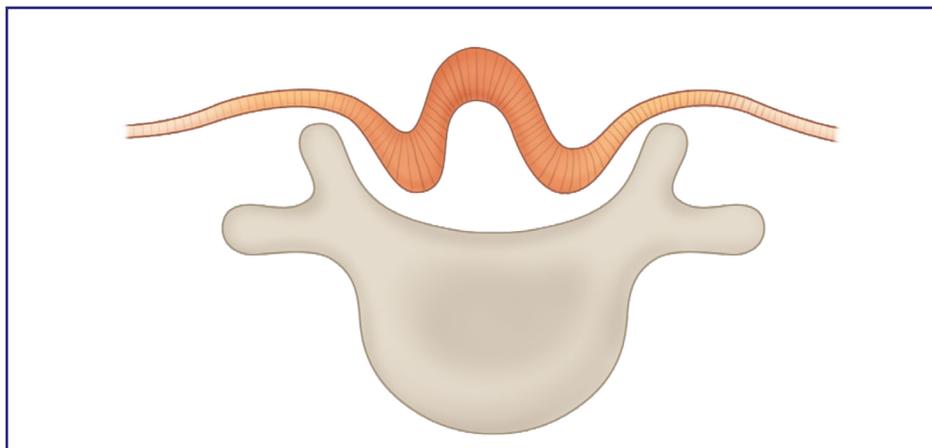


Figura 7. Raquisquise

Craniorraquisquise ⇒ anencefalia coexistente com outro defeito do tubo neural, muitas vezes na região cervicotorácica. Também incompatível com a vida.

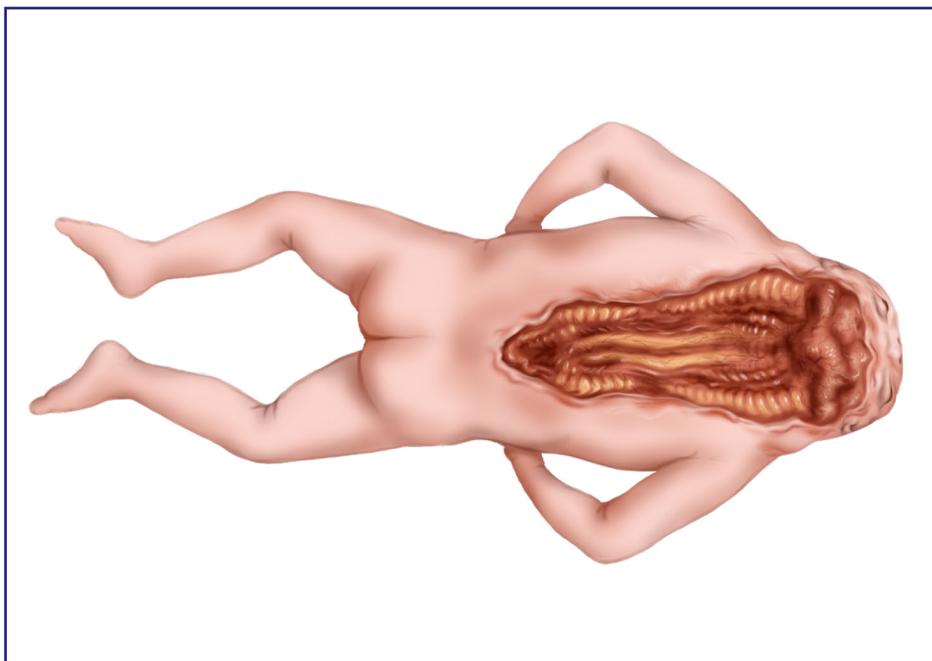


Figura 8. Craniorraquisquise

Destaque-se que a anencefalia e a espinha bífida têm prevalência semelhante, representando 95% dos casos. As demais formas, incluindo a encefalocele, são responsáveis pelos 5% restantes.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

A descoberta de um DTN tem implicações para o desenvolvimento da gravidez, manejo neonatal e saúde em longo prazo para a criança afetada. Gravidezes complicadas por espinha bífida requerem cuidados especializados, incluindo, entre outros, medicina fetal, neonatologia, neurocirurgia pediátrica e genética (B).⁽⁴⁾

O polidrâmnio costuma acompanhar a anencefalia e as lesões em nível superior da coluna vertebral, com sobredistensão uterina, contrações uterinas prematuras, prolapso do cordão umbilical e possível descolamento da placenta. A apresentação pélvica é comum no feto de termo com anencefalia e espinha bífida (B).⁽⁴⁾

Para o recém-nascido afetado, as consequências clínicas da espinha bífida são significativas. Nessas crianças, é comum a ventriculomegalia, que requer derivação ventriculoperitoneal no primeiro ano de vida, além de repetidas revisões subseqüentes (C).^(5,6) São comuns déficits cognitivos e, não raro, disfunção neurológica grave ou mesmo letal (C).⁽⁷⁾ A deambulação é outra preocupação para os pacientes com espinha bífida, especialmente em lesões situadas acima de L4, mesmo sem escoliose (B) (C).^(8,9)

Do mesmo modo, é frequente a disfunção miccional, associada ao desenvolvimento de doença renal crônica, insuficiência renal e morte em quase um terço desses pacientes (C).⁽¹⁰⁻¹²⁾ Também são comuns as anormalidades de inervação do intestino e do ânus, resultando em disfunção intestinal, a maioria com incontinência fecal (C).⁽¹³⁾ Ainda, pelo menos um terço dos indivíduos com um DTN tem alergia grave ao látex e pode ter reações com risco de vida após a exposição (C).⁽⁵⁾

Assim, mesmo com a melhora significativa do diagnóstico pré-natal e dos cuidados médicos neonatais, a sobrevida e a 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 os eventos adversos descritos (B).⁽³⁾

O ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico (AF) é uma vitamina hidrossolúvel essencial pertencente ao complexo B. Também é chamado de folacina, ácido pteroilglutâmico, vitamina B9 ou vitamina M.

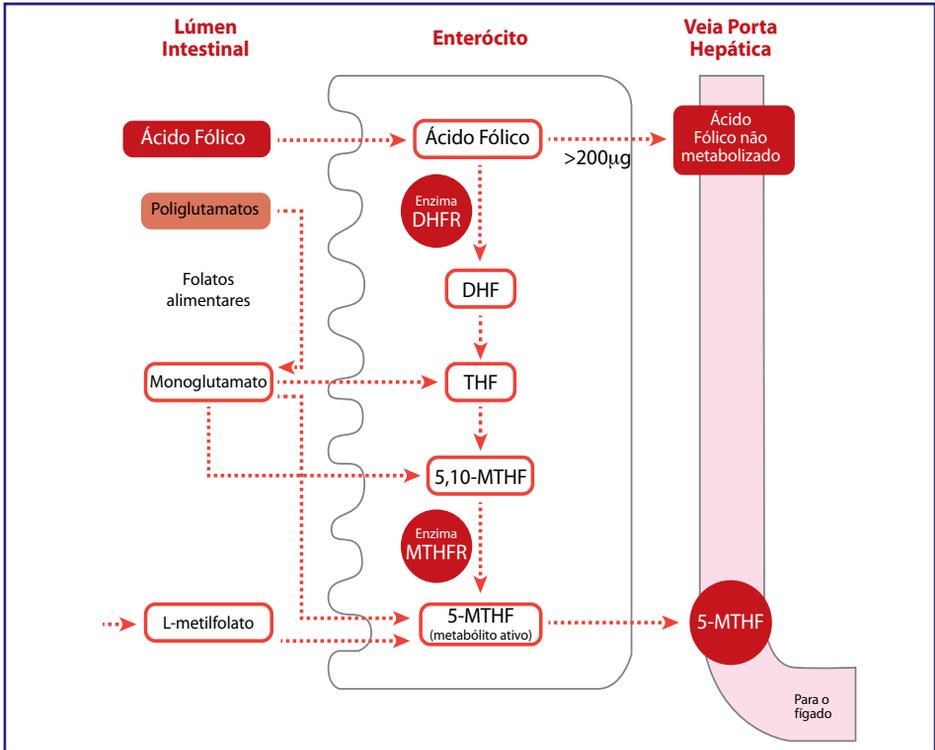
É encontrado na natureza sob a forma de folato. Suas principais fontes são: hortaliças verde-escuras (espinafre, brócolis), couve, couve-flor, aspargos, grãos frescos, grãos secos, amendoim, frutas cítricas naturais ou sucos, frutas secas, cereais integrais, laticínios, aves, carnes, ovos e fígado. No entanto, o folato é altamente suscetível à oxidação, congelamento, aquecimento e cocção prolongada, podendo ter perdas de até 95% nesses processos (C) (B) (A).⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

A forma sintética do folato é o AF, utilizado na fortificação de alimentos (farinhas de trigo e milho) e como suplemento nutricional. Pode ser transportado através de membranas e representa uma forma mais oxidada e estável que o folato alimentar(B)⁽³⁾ Durante a gestação, as alterações hormonais podem reduzir a sua absorção, sendo mais difícil atingir a ingestão diária recomendada (IDR) com a dieta habitual.

A maior parte dos folatos ingeridos pela dieta (90%) está na forma de poliglutamatos, que são hidrolisados em monoglutamatos e, então, absorvidos no intestino delgado, principalmente no duodeno e jejuno proximal. A entrada do folato no enterócito se faz pela ligação a proteínas e transporte ativo através da membrana celular (C).⁽¹⁴⁾

O ácido fólico é mais estável que o folato de fontes naturais, sendo absorvido em sua forma livre pelos enterócitos, onde sofre redução e metilação. Após a ingestão e absorção, o ácido fólico é convertido em di-hidrofolato (DHF) e posteriormente em tetra-hidrofolato (THF). Deste modo, o ácido fólico necessita de uma série de processos enzimáticos para se transformar na forma ativa do folato, chamada de 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF), também conhecido como L-metilfolato (B).⁽¹⁷⁾

As duas enzimas envolvidas na metabolização intracelular do ácido fólico são a di-hidrofolato-redutase (DHFR) e a metil-tetrahidrofolato-redutase (MTHFR). A DHFR é responsável pela redução do ácido fólico em di-hidrofolato (DHF) e, posteriormente, em tetrahidrofolato (THF). Esse processo mediado pela DHFR pode ter atividade extremamente lenta e variável no tecido hepático, o que impactaria na disponibilidade da forma ativa 5-MTHF. Outro passo essencial é realizado pela MTHFR, que promove a redução do 5,10 metil-THF a 5-MTHF (Figura 9) (B).⁽¹⁷⁾



Fonte: Adaptado de Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):535–48.⁽¹⁷⁾

Figura 9. Metabolismo do ácido fólico e do folato alimentar no enterócito

A parte que não é metabolizada entra na circulação sistêmica, sendo posteriormente convertida no fígado pela mesma via. O 5-MTHF circula ligado às proteínas albumina e alfa-2-macroglobulina até as células, onde retorna a THF e participa dos processos metabólicos celulares. Outra parte do THF é secretada com a bile e entra em um ciclo êntero-hepático ao ser novamente absorvida pelas células intestinais (C).⁽¹⁴⁾

FUNÇÕES DO ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico (AF) consiste em elemento ativo essencial na síntese de ácidos nucleicos (RNA e DNA), multiplicação celular, metabolismo de aminoácidos e formação de proteínas estruturais e hemoglobina. Quanto mais intenso for o metabolismo e a taxa de crescimento, maior será o consumo de AF pelo organismo. Por isso, as suas necessidades estão aumentadas em situações especiais, como a gravidez, pelo cres-

cimento e desenvolvimento fetoplacentário e multiplicação das células da gestante, e o período de lactogênese.

Exemplo de reação dependente de AF é a conversão de homocisteína em metionina. Assim, uma das consequências da deficiência de AF é a hiperhomocisteinemia, que está associada ao aumento de risco de doença cardiovascular e resultados adversos na gravidez como pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, abortamento espontâneo, prematuridade, baixo peso ao nascimento e DTN (A) (B) (A) (A).⁽¹⁸⁻²¹⁾

Outro exemplo é a etapa de metilação na formação do DNA para a divisão celular durante a eritropoiese que, quando impedida, pode levar à anemia megaloblástica. Além disso, durante a gravidez, o AF é indispensável para o crescimento e desenvolvimento normais das células nervosas fetais, incluindo a formação do tubo neural (B).⁽²²⁾

MÉTODOS

Procedeu-se à revisão da literatura buscando informações teóricas e práticas sobre o uso do ácido fólico na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural (DTN). As principais plataformas de busca utilizadas foram Pubmed, Medline, Scielo e Biblioteca Cochrane. Publicações relevantes foram selecionadas usando-se os descritores *folate*, *folic acid*, *neural tube*, *neural tube defect*, *neural tube defects*, *NTD* e *NTDs*.

Foram selecionados 61 estudos considerados de maior relevância alusivos ao ácido fólico e aos defeitos abertos do tubo neural publicados no período de janeiro de 2001 a maio de 2018. Também foram aproveitadas onze publicações das listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados. A categorização dos trabalhos citados obedeceu a classificação quanto ao grau de recomendação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB)(A):⁽²³⁾ (A) estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (metanálise ou ensaios clínicos randomizados); (B) estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (outros ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais ou estudos casos-controle); (C) relatos ou séries de casos (estudos não controlados); (D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

RESULTADOS

EPIDEMIOLOGIA DOS DTNS

No mundo, aproximadamente 300.000 crianças nascem anualmente com algum tipo de DTN (C),⁽²⁴⁾ que corresponde a 29% das mortes neonatais associadas a anomalias congênitas em países de baixa renda (A).⁽²⁵⁾

Uma revisão sistemática recente, incluindo dados de 75 países (A),⁽²⁶⁾ mostrou uma ampla variação de prevalência, sendo que a mediana, com base na Organização Mundial da Saúde (OMS) variou de 6,9 por 10.000 nascimentos na região do Pacífico Ocidental, para 21,9 por 10.000 nascimentos no Oriente Médio. Nos Estados Unidos, entre 2004 e 2006, a prevalência de anencefalia foi de 0,55 por 10.000 nascidos vivos e 2,54 por 10.000 nascidos vivos, natimortos ou abortos. Para a espinha bífida, a prevalência foi de 3,40 por 10.000 nascimentos e 4,41 por 10.000 nascidos vivos, natimortos ou abortos (B).⁽²⁷⁾ Foi observada diminuição da prevalência com o maior uso de suplementação de ácido fólico.

O DTN é a segunda anomalia congênita mais prevalente nos Estados Unidos, perdendo apenas para malformações cardíacas, e está associado com significativa morbidade e mortalidade. 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 (B).⁽³⁾

Em São Paulo, na região do Vale do Paraíba, com população de dois milhões de habitantes, a prevalência de DTN foi de 1,13 para cada 1.000 nascidos vivos, mais da metade (0,68) representada pela espinha bífida (C).⁽²⁸⁾ Relato de um hospital de referência em Recife mostra prevalência de 5 casos de DTN para cada 1.000 nascimentos (C),⁽²⁹⁾ enquanto que uma avaliação populacional, durante 14 anos em Pelotas - RS, revelou prevalência de cerca de 6 casos para cada 10.000 nascimentos (C).⁽³⁰⁾ Estudo recente identificou prevalência de 0,52 por 1.000 nascimentos na Macrorregião de Saúde Triângulo do Norte do estado de Minas Gerais (B).⁽³¹⁾

FATORES DE RISCO

Os DTNs isolados ou não sindrômicos são geralmente multifatoriais ou atribuídos a uma complexa combinação de diferentes fatores, como exposições ambientais, certos medicamentos, condições médicas maternas, associações geográficas e étnicas, etiologias genéticas e história familiar (C).⁽³²⁾ Diversos fatores ambientais foram associados com DTNs. Para produzir um defeito, a influência externa deve estar

presente durante os primeiros 28 dias de desenvolvimento, quando o tubo neural está se formando.

Alguns medicamentos, particularmente aqueles que interferem com o ácido fólico, aumentam o risco de DTNs (B).⁽³³⁾ Por exemplo, o antiepiléptico carbamazepina tem sido associado a um aumento do risco de espinha bífida (B).⁽³⁴⁾ O ácido valproico, outro anticonvulsivante, também usado para o tratamento de transtornos bipolares de personalidade, tem sido associado a um aumento de 10 a 20 vezes no risco de DTNs (C).⁽³⁵⁾

Doenças febris maternas durante o primeiro trimestre podem aumentar o risco de DTNs em até três vezes (A).⁽²⁶⁾ Da mesma forma, o Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos Congênitos demonstrou 1,7 vezes maior risco de anencefalia para mulheres com história de uso de banheira de hidromassagem durante o início da gestação (B).⁽³⁷⁾

Diabetes pré-gestacional (B)⁽³⁸⁾ e obesidade materna também aumentam o risco de DTNs (A),⁽³⁹⁾ havendo uma correlação positiva com o índice de massa corporal (IMC). Uma metanálise de 12 estudos publicados entre 1980 e 2007 encontrou um risco aumentado em 1,7 para mulheres obesas e um aumento de 3,1 vezes no risco para obesas mórbidas (IMC > 38 kg/m²), quando comparadas com mulheres com IMC normal (A).⁽⁴⁰⁾

Origens raciais e étnicas e localização geográfica também foram associadas a diferenças no risco de DTN. Estudos relataram que, na população dos EUA, o risco de DTN é mais alto entre hispânicas (B)⁽⁴¹⁾ e afro-americanas (B).⁽⁴²⁾ Em relação às diferenças geográficas, a província de Shanxi na China tem a maior taxa de DTNs do mundo (106/10.000 nascimentos), mesmo com a redução após a implantação de um programa de prevenção de defeitos congênitos pelo governo chinês (B).⁽⁴³⁾

Estas diferenças provavelmente refletem uma combinação de predisposições genéticas, práticas alimentares e exposições ambientais. Destaque-se ainda que, em locais onde a prevalência é elevada, existe nítida diferença entre as classes sociais e, quanto menor o nível socioeconômico, maior a prevalência dos DTNs (A).⁽²⁵⁾

Embora muitos DTNs sejam de etiologia multifatorial, há também contribuições genéticas. Como exemplos, a trissomia 13, trissomia 18, triploidia, certas deleções e duplicações cromossômicas já foram associadas aos DTNs (C).^(44,45)

A relação entre o ácido fólico e os DTNs e as associações entre alterações gênicas e aumento do risco de DTN têm despertado interesse em genes envolvidos na via do

folato. De particular interesse é o gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que codifica a enzima citoplasmática envolvida na conversão de homocisteína em metionina. A enzima MTHFR está envolvida na conversão de 5,10-MTHF em 5-MTHF (L-metilfolato). O 5-MTHF e a Vitamina B12 através de processos de metilação e por ação da enzima metionina sintase são responsáveis pela conversão de homocisteína em metionina. Polimorfismos específicos neste gene (C677T) foram associados com maior frequência de DTNs em algumas populações, mas não em outras (C).⁽⁴⁶⁾ Dadas essas associações inconsistentes, não se recomenda a triagem rotineira para o *status* de MTHFR.

Uma contribuição genética para DTNs também se reflete na associação entre história familiar e aumento do risco de DTN. Para parentes de um indivíduo afetado, este risco foi bem documentado: pais que tiveram um filho com DTN têm um risco de 4% de ter outro filho com defeito igual ou semelhante (C).⁽⁴⁷⁾

O risco de ter um feto com um DTN quando há um irmão, um parente de segundo grau ou parente de terceiro grau afetado é de 3,2%, 0,5%, e 0,17%, respectivamente. Com dois irmãos afetados, o risco é de 10% (B).^(48,49) O quadro 1 descreve os principais fatores de risco para DTN.

Quadro 1. Fatores de risco maternos para ocorrência de DTN

- História familiar de DTN
- Uso de medicamentos que afetam a absorção de folato (anticonvulsivantes)
- Uso de medicamentos antagonistas de folato (metotrexato)
- Doenças febris / exposição ao calor no 1º trimestre
- Baixo nível socioeconômico
- Diabetes insulino dependente
- Obesidade com IMC (índice de massa corporal) > 35 kg/m ²
- Mutações C677T e A1298C, que codificam a enzima MTHFR (Polimorfismo MTHFR)
- Síndromes de má absorção (doença celíaca, doença de Crohn, cirurgias bariátricas, etc.)

BIODISPONIBILIDADE DO ÁCIDO FÓLICO

O consumo de folato pelo organismo é diretamente proporcional às taxas metabólicas e de crescimento, sendo, portanto, maior durante a gestação (crescimento e desenvolvimento fetal e multiplicação celular materna) e a lactação (produção do leite). A biodisponibilidade do folato depende da fonte e do tipo. Estima-se que somente 50% dos folatos naturalmente presentes nos alimentos sejam biodisponíveis, em comparação com pelo menos 85% do ácido fólico sintético.

Além desses, o L-metilfolato apresenta maior biodisponibilidade em relação às demais formas de folato e ácido fólico, pois não necessita de metabolização para uso

imediatamente. Em outras palavras, não depende da atividade das enzimas que ativam o ácido fólico (A),^(50,51) sendo ideal para pacientes que têm atividade deficiente da enzima MTHFR.

Na Europa, cerca de 10-12% da população apresenta essa mutação em homozigose, enquanto cerca de 40% são heterozigotos. No Brasil, a heterozigose ocorre em quase 50% da população. A menor atividade da enzima MTHFR reduz a produção de 5-MTHF e aumenta a homocisteína plasmática a um nível que pode provocar atraso no fechamento do tubo neural. Se a mãe é homozigota para essa mutação, o risco de DTN é duas vezes maior; se tanto a mãe como o feto são heterozigotos, o risco de DTN aumenta de seis a sete vezes. Heterozigotos têm um discreto aumento do risco de DTN (B) (A).^(52,53)

Além disso, o L-metilfolato não sofre interação com drogas anti-folato que inibem a dihidrofolato redutase (DHFR) e não interfere no ciclo folato-vitamina B12, não mascarando a anemia decorrente da deficiência dessa vitamina (B) (A).^(52,53)

Um estudo experimental comparou a farmacocinética do L-metilfolato com o ácido fólico. Foram administradas a ratos doses equivalentes de L-metilfolato glicosamina (70 mcg/kg de peso corporal) em dose única por via oral. O valor total de 5-MTHF dosado no plasma, após 8 horas, mostrou que o L-metilfolato foi quase 10 vezes mais biodisponível que o ácido fólico (1.123,9 ng/ml/h versus 114,7 ng/ml/h) (B).⁽⁵⁴⁾

Considerando-se a diferença de biodisponibilidade, existem, atualmente, quatro formas distintas de apresentação dos folatos:

- Folato alimentar. Usualmente encontrado na forma de poliglutamatos, tem baixa biodisponibilidade, pois é sensível ao calor, oxidação e congelamento.
- Ácido fólico sintético (ácido pteroilglutâmico). Forma mais estável que o folato alimentar; entretanto, necessita ser metabolizado para sua forma ativa (5-MTHF).
- 5-MTHF cálcico. É mais estável que o ácido fólico, não necessita ser metabolizado, pois já apresenta a forma ativa do folato.
- 5-MTHF glicosamina. Representa a própria forma ativa do folato. A glicosamina é um sal associado ao L-metilfolato com o objetivo de melhorar a estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade da molécula. Um painel da *European Food Safety Authority* (EFSA), com base num estudo de bioequivalência em humanos, concluiu que o L-metilfolato de glicosamina exibe biodisponibilidade semelhante ao L-metilfolato de cálcio.⁽⁵⁵⁾

FORTIFICAÇÃO DE ALIMENTOS

Nos anos 1960, surgiram as primeiras ilações entre a deficiência de AF e a ocorrência de defeitos de formação do tubo neural e, há mais de quatro décadas, foi reconhecido que mulheres com gravidezes complicadas por um DTN fetal têm níveis plasmáticos mais baixos de folatos do que as gestantes que não foram afetadas (C).⁽⁵⁶⁾ Em 1998, os Estados Unidos começaram a fortificação obrigatória de farinha de trigo e outros grãos com ácido fólico; vários outros países seguiram o exemplo.

Essa fortificação de alimentos em território norteamericano resultou numa redução de 19% de todas as formas de DTN, com uma diminuição de 11% da anencefalia e de 23% de espinha bífida (B).⁽⁵⁷⁾

No Brasil, a Resolução RDC no 150, de 13 de abril de 2017, da Agência de Vigilância Sanitária (em vigor desde 2019), estabelece uma nova faixa de enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com nível mínimo (140mcg/100g) e máximo (220mcg/100g) de adição de ácido fólico (D).⁽⁵⁸⁾

DISCUSSÃO

A carência de AF durante a gravidez pode levar a complicações maternas e perinatais. Entre as maternas, destacam-se anemia megaloblástica, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e hemorragia pós-parto. As consequências perinatais englobam prematuridade, restrição de crescimento fetal, baixo peso ao nascer, morte neonatal, atraso na maturação do sistema nervoso e malformações diversas (B).⁽³⁾

Uma das principais malformações associadas à deficiência de AF é o defeito aberto do tubo neural (DTN). A deficiência de AF periconcepcional pode impedir a renovação celular adequada durante um momento crítico no fechamento do tubo neural, determinando sua formação incompleta e inadequada.

Apesar de anos de pesquisa em andamento, o mecanismo através do qual o ácido fólico previne os DTNs não foi totalmente definido. O ácido fólico está envolvido na síntese de purinas e pirimidinas para replicação do DNA e transferência do grupo metil para macromoléculas. Muitas reações dependentes de folato são importantes para o crescimento e proliferação celular, processos cruciais durante a formação do tubo neural. Assim, é biologicamente plausível que a interrupção das vias do folato no embrião possa resultar em fechamento aberrante do tubo neural (B).⁽⁵⁹⁾

Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo demonstrou que a suplementação com ácido fólico pré-gestacional diminuiu o risco de uma primeira

ocorrência de um DTN (A).⁽⁶⁰⁾ Previamente, outro estudo, também multicêntrico e randomizado, já havia demonstrado que a suplementação com ácido fólico reduz o risco de recorrência de DTNs. Nesse estudo, 1.817 mulheres, após uma gravidez afetada, foram aleatorizadas para receber ácido fólico, outras vitaminas, ambos, ou nenhum. Mulheres designadas para tomar 4 mg de ácido fólico por dia antes da gravidez e até a 12ª semana de gestação experimentaram um efeito protetor de 72% (RR 0,28; IC de 95%, 0,12 a 0,71) (A).⁽⁶¹⁾

A eficácia da suplementação pré-gestação com ácido fólico para prevenir DTNs já fora confirmada por outros estudos (B).⁽⁶²⁾ Os resultados do *MRC Vitamin Study* conduziram à recomendação que todas as mulheres programando uma gravidez devem tomar 400 microgramas de folato diariamente e as mulheres com risco elevado de gravidez afetada com DTN devem tomar 4 mg (4.000 microgramas) diários (A).⁽⁶³⁾

Várias outras evidências apoiam a hipótese da relação entre a deficiência de ácido fólico e DTN. Assim, concentrações de folato sérico e células vermelhas do sangue são mais baixas em mulheres que geram crianças com DTN 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 DTN quando comparadas com gestações não afetadas (A).⁽⁶⁴⁾

Alguns indivíduos desenvolvem auto-anticorpos contra os receptores de folato, todavia não está claro se esse mecanismo autoimune levaria ao desenvolvimento de DTN. Um estudo demonstrou presença de auto-anticorpos em 9 a cada 12 mulheres (75%) com história de gravidez complicada por DTN e em apenas 2 a cada 20 mulheres (10%) sem filhos com DTN (B).⁽⁶⁵⁾ Todavia, esse resultado não foi confirmado em outro estudo (B).⁽⁶⁶⁾

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 (B).^(67,68)

A associação entre suplementação com ácido fólico e o risco diminuído de DTNs está bem estabelecida e a suplementação de folato continua sendo uma importante recomendação pré-concepcional e pré-natal. No entanto, pelo menos 30% dos DTNs não são evitados pela suplementação com ácido fólico (C).⁽⁶⁹⁾

Por outro lado, como já citado, o L-metilfolato não necessita de metabolização para uso imediato, pois não depende da atividade das enzimas que ativam o ácido fólico, fato importante para pacientes que têm atividade deficiente da enzima MTHFR (A).⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ Vale lembrar que esse tipo de polimorfismo em heterozigose ocorre em quase 50% da população brasileira, o que aumenta, mesmo que discretamente, o risco de ocorrência de DTN, mesmo com o uso do ácido fólico sintético (B).^(17,53)

Áreas atuais de pesquisa, muitas envolvendo o uso de modelos em ratos, estão explorando outras vias ou mecanismos. Entre esses, podemos citar vias de migração neuronal, sinalização celular, metabolismo do folato mitocondrial e vias de inositol, o que ressalta a etiologia multifatorial dos DTNs (C).⁽⁷⁰⁾

Para refletir a diferença nas recomendações de ingestão diária do folato, o *Food and Nutrition Board* (FNB) norte-americano desenvolveu o conceito de DFEs (*Dietary Folate Equivalents*) ou equivalentes de folato alimentar. Baseado nas diferenças de biodisponibilidade, o FNB definiu os DFEs da seguinte forma (A):⁽⁷¹⁾ 1 mcg de DFE equivale a 1 mcg de folato alimentar ou 0,6 mcg de ácido fólico sintético.

A correção é necessária devido à diferença de biodisponibilidade entre o folato alimentar e o ácido fólico sintético, este último, 1,7 vezes mais biodisponível. Dessa forma, 600 mcg de folato expressos como DFEs equivalem a 355 mcg de ácido fólico sintético.

A Instrução Normativa (IN) nº 28, de 26/7/2018 da Anvisa atualizou a regulamentação sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) dos nutrientes, incluindo o ácido fólico. Neste documento, a IDR de ácido fólico para gestantes é de 360-363 mcg ou 600-605 mcg de DFE (B).⁽⁷²⁾ Os requisitos para o folato nas referências internacionais (FAO/OMS, IOM) também se baseiam na quantidade de equivalentes de folato alimentar (DFE).

Tanto o *Institute of Medicine* (IOM) quanto a FAO/OMS recomendam 600 mcg de DFEs diários para gestantes. Segundo esses especialistas, as estimativas necessárias para os equivalentes de folato na dieta poderão ser reduzidas se, em pesquisas futuras, o folato alimentar apresentar biodisponibilidade superior a 50%. (A).⁽⁷¹⁾

A imensa maioria dos protocolos atuais recomenda que todas as mulheres que planejam uma gravidez ou são capazes de engravidar devem tomar 400 microgramas de suplementação com ácido fólico diariamente. A suplementação deve começar pelo menos 1 mês antes da gravidez e continuar pelas primeiras 12 semanas de gestação. Mulheres com alto risco de DTN devem tomar uma dose dez vezes maior (4 mg ou 4.000 microgramas) de ácido fólico diariamente, pelo mesmo período, apesar dos relatos de alguns efeitos adversos com doses superiores a 1,0 mg (B) (A).^(4,70)

CONCLUSÃO

O método mais eficaz de prevenção de DTN é o uso do ácido fólico periconcepcional, isto é, deve ser iniciado ao menos um mês antes da concepção e mantido até o final do primeiro trimestre da gestação. A ingestão diária de ácido fólico para gestantes mais preconizada é de 400 mcg diários para casos de baixo risco e dez vezes mais (4 mg por dia) para as mulheres com alto risco de DTN.

REFERÊNCIAS

1. O’Rahilly R, Müller F. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology*. 2002;65(4):162–70.
2. Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet*. 2014;48(1):583–611.
3. Recomendação sobre a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural: Guia Prático de Condutas. São Paulo: FEBRASGO; 2012.
4. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. *Obstet Gynecol*. 2017;130(6):e279–90.
5. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida outcome: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(3):114–20.
6. Storrs BB. Ventricular size and intelligence in myelodysplastic children. In: Martin AE, editor. *Concepts in pediatric neurosurgery*. Volume 8. Basel: Karger; 1988. p. 51–6.
7. Dennis M, Barnes MA. The cognitive phenotype of spina bifida meningocele. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(1):31–9.

- 8.** Dicianno BE, Karmarkar A, Houtrow A, Crytzer TM, Cushman KM, McCoy A, et al. Factors associated with mobility outcomes in a national spina bifida patient registry. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(12):1015–25.
- 9.** Sibinski M, Synder M, Higgs ZC, Kujawa J, Grzegorzewski A. Quality of life and functional disability in skeletally mature patients with myelomeningocele-related spinal deformity. *J Pediatr Orthop B.* 2013;22(2):106–9.
- 10.** Marshall DF, Boston VE. Does the absence of anal reflexes guarantee a “safe bladder” in children with spina bifida? *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11(S1 Suppl 1):S21–3.
- 11.** Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002;12(6):479–84.
- 12.** Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A, Reid F. Expectation of life and unexpected death in open spina bifida: a 40-year complete, non-selective, longitudinal cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(8):749–53.
- 13.** Burke R, Liptak GS; Council on Children with Disabilities. Providing a primary care medical home for children and youth with spina bifida. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1645–57.
- 14.** Vannucchi H, Monteiro TH. Ácido fólico. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes – ácido fólico. São Paulo: ILSI Brasil; 2010.
- 15.** Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1295S–303S.
- 16.** Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, et al.; MOTHERISK. 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.* 2008;30(3):193.
- 17.** Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(8):535–48.
- 18.** Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):52–9.

19. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(1):75–81.
20. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta.* 1999;20(7):519–29.
21. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325(7374):1202–6.
22. Baluz K, Carmo MG, Rosa G. O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(4):597–607.
23. Camargos AF. O significado do grau de recomendação e força de evidência A da classificação da Associação Médica Brasileira [editorial]. *Femina.* 2010;38(2):59–62.
24. Christianson A, Howson CP, Modell B. March of Dimes global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation White Plains; 2006.
25. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010;39 Suppl 1:i110–21.
26. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the prevalence of neural tube defects worldwide: a systematic literature review. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151586.
27. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al.; National Birth Defects Prevention Network. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1008–16.
28. Nascimento LF. Prevalência de defeitos de fechamento de tubo neural no Vale do Paraíba, São Paulo. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(4):372.
29. Pacheco SS, Souza AI, Vidal SA, Guerra GV, Batista Filho M, 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;6 Suppl 1:s35–42.

- 30.** Cunha CJ, Fontana T, Garcias GL, Martino-Roth MG. Fatores genéticos e ambientais associados a espinha bífida. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):5.
- 31.** Santos ML. Impacto do enriquecimento de alimentos com ácido fólico na ocorrência de defeitos do tubo neural [dissertação]Uberlândia (MG): Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia; 2015.
- 32.** Mitchell LE. Epidemiology of neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;135C(1):88–94.
- 33.** Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001;153(10):961–8.
- 34.** Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al.; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.*2010;341:c6581.
- 35.** Włodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8):2071–90.
- 36.** Dreier JW, Andersen AM, Berg-Beckhoff G. Systematic review and meta-analyses: fever in pregnancy and health impacts in the offspring. *Pediatrics.* 2014;133(3):e674–88.
- 37.** Duong HT, Shahrukh Hashmi S, Ramadhani T, Canfield MA, Scheuerle A, Kim Waller D; National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of hot tub and major structural birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(9):836–41.
- 38.** Wu Y, Wang F, Fu M, Wang C, Quon MJ, Yang P. Cellular stress, excessive apoptosis, and the effect of metformin in a mouse model of type 2 diabetic embryopathy. *Diabetes.* 2015;64(7):2526–36.
- 39.** Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636–50.
- 40.** Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):611–9.

- 41.** Hendricks KA, Simpson JS, Larsen RD. Neural tube defects along the Texas-Mexico border, 1993-1995. *Am J Epidemiol.* 1999;149(12):1119–27.
- 42.** Egbe AC. Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(3):183–8.
- 43.** Liao Y, Zhang Y, He L, Wang J, Liu X, Zhang N, et al. Temporal and spatial analysis of neural tube defects and detection of geographical factors in Shanxi Province, China. *PLoS One.* 2016;11(4):e0150332.
- 44.** Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(4):325–35.
- 45.** Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(4):336–51.
- 46.** Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet.* 2009;18 (R2):R113–29.
- 47.** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. Complex inheritance of common multifactorial disorders. Cap. 8 p. 133–53.
- 48.** Bonaiti-Pellié C, Smith C. Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. *J Med Genet.* 1974;11(4):374–7.
- 49.** Toriello HV, Higgins JV, Opitz JM. Occurrence of neural tube defects among first-, second-, and third-degree relatives of probands: results of a United States study. *Am J Med Genet.* 1983;15(4):601–6.
- 50.** Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, Pietrzik K. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):473–8.
- 51.** Houghton LA, Sherwood KL, Pawlosky R, Ito S, O'Connor DL. [6S]-5-Methyltetrahydrofolate is at least as effective as folic acid in preventing a decline in blood folate concentrations during lactation. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):842–50.
- 52.** Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1267–74.

- 53.** Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidly F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab.* 2011;58(4):263–71.
- 54.** Miraglia N, Agostinetti M, Bianchi D, Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol.* 2016;68(2):99–105.
- 55.** EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.* 2013;11(10):3358.
- 56.** Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Child.* 1976;51(12):944–50.
- 57.** 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(23):2981–6.
- 58.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 150, DE 13 DE ABRIL DE 2017. Publicada no DOU nº 73, de 17 de abril de 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_150_2017_.pdf/a873d3b9-3e93-49f3-b6c5-0f45aefcd348
- 59.** Wallingford JB, Niswander LA, Shaw GM, Finnell RH. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science.* 2013;339(6123):1222002.
- 60.** Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327(26):1832–5.
- 61.** MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338(8760):131–7.
- 62.** Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al.; Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999;341:1864]. *N Engl J Med.* 1999 Nov;341(20):1485–90.

- 63.** Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al.; Genetics Committee; Special Contributors. 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(6):534–52.
- 64.** 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;103(4):319–24.
- 65.** 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;350(2):134–42.
- 66.** 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;361(2):152–60.
- 67.** Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res.* 2001;475(1-2):57–67.
- 68.** 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;10(10):1089–96.
- 69.** Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(9):724–31.
- 70.** Greene ND, Copp AJ. Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37(1):221–42.
- 71.** Food and Agriculture Organization; World Health Organization. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Rome: FAO/WHO; 2001. [cited 2018 May 10]. Available from: <http://www.fao.org/3/a-y2809e.pdf>.
- 72.** Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 28, DE 26 DE JULHO DE 2018. Publicada no Diário Oficial da União nº 144, de 27 de julho de 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_.pdf/84235aa6-978d-4240-bc02-1080a0d2cbfd

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR

Libbs
Porque se trata da vida

508645

ISBN: 978-65-87832-00-5

