

Suplementação em excesso com Ácido Fólico durante o pré-natal: revisão da literatura

Excessive supplementation with Folic Acid during prenatal: literature review

DOI:10.34117/bjdv8n6-200

Recebimento dos originais: 21/04/2022

Aceitação para publicação: 31/05/2022

Ana Claudia Morandi Alessio

Doutora em Fisiopatologia Médica (UNICAMP)
Instituição: União das Faculdades de Dracena (UNIFADRA)
Endereço: R. Bahia, 332, Metrópole, Dracena - SP
E-mail: ana.alessio@docente.fundec.edu.br

Luiz Eduardo Alessio Junior

Doutor em Ortodontia (FOB-USP)
Instituição: Instituição de Ensino Superior (FAIPE)
Endereço: R. dos Girassóis, 86, Jardim Cuiabá, Cuiabá - MT
E-mail: lui.alessio@gmail.com

Yorisley Lavina Hernandez

Preceptor da Residência em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Assistência Médica Internacional S/A (AMIL) Unidade Tatuapé
Endereço: R. Itapura, 239, Conjunto 503, Tatuapé, São Paulo - SP
E-mail: yorislavina@gmail.com

Camila Pinfildi

Preceptora da Residência em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Assistência Médica Internacional S/A (AMIL) Unidade Tatuapé
Endereço: R. Itapura, 239, Conjunto 503, Tatuapé, São Paulo - SP
E-mail: capinfildi@gmail.com

RESUMO

A suplementação com ácido fólico para evitar defeitos no fechamento do tubo neural é recomendada como parte do cuidado pré-natal. As diretrizes recomendam administrar 400µg diários de AF, não podendo esta dose ultrapassar 1000µg diários. No entanto, não é incomum nos depararmos com casos em que a ingestão de AF supera as doses recomendadas, o que constitui uma realidade preocupante, uma vez que os efeitos decorrentes do uso crônico de doses elevadas desta vitamina ainda não são totalmente esclarecidos. Foi realizada uma análise da literatura dos últimos 10 anos, foram selecionados 09 artigos. Alguns dos malefícios que podem estar associados ao excesso de AF no pré-natal incluem aumento do risco de desenvolvimento de asma na infância, bem como infecções de via aérea superior e chiados; exacerbação de deficiência de B12; comprometimento do crescimento fetal; influência no desenvolvimento do cérebro (autismo); reações alérgicas (eczema); promoção do câncer (tumor de mama e adenoma colorretal); aumento resistência à insulina nas crianças; e risco de diabetes gestacional. Esse estudo alerta sobre a importância da adequação do SUS em fornecer comprimidos

de AF na dose adequada para gestante, uma vez que os comprimidos ofertados pelo SUS são na dose de 5mg, o que é aproximadamente 10 vezes maior que o recomendado.

Palavras-chave: ácido fólico, suplementação dietética, pré-natal.

ABSTRACT

Folic acid supplementation to prevent neural tube closure defects is recommended as part of prenatal care. The guidelines recommend administering 400µg daily of FA, and this dose cannot exceed of 1000µg daily. However, it is not uncommon to encounter cases in which the intake of FA exceeds the recommended doses, which is a worrying reality, since the effects resulting from the chronic use of high doses of this vitamin are not yet fully understood. A broad analysis of the literature pertinent to this theme from the last 10 years, were verified and 09 articles were selected. Some of the harms that may be associated with excess FA in prenatal care include increased risk of developing childhood asthma, as well as upper airway infections and wheezing; exacerbation of B12 deficiency; fetal growth impairment; influence on brain development (autism); allergic reactions (eczema); cancer promotion (breast tumor and colorectal adenoma); increased insulin resistance in children; and risk of gestational diabetes. This study warns about the importance of the adequacy of the SUS in providing FA tablets at the appropriate dose for pregnant women, since the tablets offered by SUS are at a dose of 5mg, which is approximately 10 times higher than recommended.

Keywords: folic acid, dietary supplementation, prenatal.

1 INTRODUÇÃO

O ácido fólico (AF) possui importante papel na síntese de nucleotídeos e replicação de DNA, sendo que sua deficiência afeta primariamente os tecidos de rápida divisão celular (ULRICH e POTTER, 2006). A deficiência do AF nos fetos, está associada a uma variedade de distúrbios, incluindo defeitos de formação do tubo neural, resultando em anencefalia fatal ou espinha bífida, com graus variáveis de debilidades (BURDGE e LILLYCROP, 2012). Nas gestantes, pode acarretar anemia, uma vez que a demanda de ácido fólico aumenta durante a gestação (BRASIL, 2013).

O folato está diretamente relacionado com a prevenção de defeitos do fechamento do tubo neural, além da prevenção de outras doenças como problemas cardiovasculares, doença de Alzheimer, alguns tipos de cânceres, entre outras. Vários estudos têm demonstrado que esta vitamina pode ajudar na diminuição das concentrações de homocisteína plasmática, reduzindo infarto agudo do miocárdio e doenças cerebro vasculares. A deficiência de folatos pode ser causada por diferentes situações, como uma dieta pobre de folatos ou uma absorção diminuída, como por exemplo, por alcoolismo. Certas condições como gravidez ou câncer resultam em taxas maiores de divisão e

metabolismo celular, implicando um aumento na demanda corpórea de folatos. Alguns medicamentos também podem contribuir para esta deficiência, como trimetoprima, metotrexato, anticonvulsivantes e anticoncepcionais. Uma dieta deficiente de folatos pode ocasionar após quatro meses o desenvolvimento de anemia megaloblástica, além de deficiência de potássio (ALABURDA e SHUNDO, 2007).

A suplementação com AF é uma estratégia para a prevenção ou tratamento de defeitos de desenvolvimento. Sendo assim, a suplementação em gestantes relaciona-se com a busca pela redução da incidência de defeito do tubo neural (DTN), que constitui a malformação congênita mais comum na gestação. A suplementação de AF na gestação foi inicialmente proposta em 1964, com este objetivo (BURDGE e LILLYCROP, 2012).

Diversos países regulamentaram a suplementação de AF 3 meses antes da concepção e durante o primeiro trimestre de gestação com dose de 400µg diários, que pode ser elevada até 5mg diários, caso a mulher possua história prévia de ter tido filho com esta má formação (BURDGE e LILLYCROP, 2012). Desde a implementação da fortificação, o número de DTN diminuiu significativamente (MURRAY; SMITH e JADAVJI, 2018).

Segundo o Ministério da Saúde Brasileiro, a suplementação de ácido fólico para evitar mal fechamento do tubo neural é recomendada como parte do cuidado pré-natal e deve ser iniciada no período de preconcepção, pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja engravidar, e mantida durante toda a gestação (BRASIL, 2013). No Brasil, até 2012 preconizava-se o uso diário de 5mg de ácido fólico até o final da gravidez. No entanto, atualmente, as diretrizes ressaltam que se deve administrar 400µg diários de ácido fólico diariamente para todas as mulheres até o fim da gestação, não podendo esta dose superar 1000µg diários (BRASIL, 2013). No entanto, não é incomum nos depararmos com casos em que a ingestão de ácido fólico supera as doses recomendadas. Assim sendo, tanto mãe quanto feto ficam expostos a doses excessivas de ácido fólico, o que constitui uma realidade preocupante, uma vez que os efeitos decorrentes do uso crônico de doses elevadas desta vitamina ainda não são totalmente esclarecidos (ULRICH e POTTER, 2006).

Doses mais altas de AF são recomendadas em algumas situações especiais, tais como: mulheres com diabetes (VALENTIN et al., 2018), epilepsia (BJØRK et al., 2018) e história de DTN (ASADI-POOVA, 2015). Nesses casos são recomendados tomar uma dose diária de 5000µg de AF (NAVARRETE-MUÑOZ et al., 2015). Mulheres obesas também precisam de doses mais altas de suplemento de AF. As diretrizes das associações

no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia aconselham uma dose mais alta de AF para mulheres obesas, enquanto nos EUA e Canada as diretrizes não fazem uma recomendação sobre este assunto. Curiosamente, nos EUA, a fortificação de alimentos com folato é obrigatória, enquanto no Reino Unido, Irlanda e outros países europeus é voluntária. A recomendação para mulheres obesas na Irlanda é de uma dose de 5mg por dia, que é disponível sob prescrição, embora haja poucas evidências na literatura para justificar esta dose específica (O'MALLEY et al., 2018).

Estudos epidemiológicos têm mostrado que um número significativo de mulheres que suplementaram com AF durante a gravidez excederam o limite tolerável e recomendado pelo Ministério da Saúde Brasileiro superior de 1.000µg/dia (HOYO et al., 2011; WEST et al., 2012).

O significado clínico da ingestão crônica ou alta de AF não está bem estabelecido. Portanto, surgiu uma preocupação em relação aos potenciais efeitos para a saúde, uma vez que, além dos produtos fortificados, há também o uso generalizado de suplementação, incluindo vitaminas utilizadas no pré-natal, bem como bebidas energéticas que são enriquecidas com várias vitaminas. A alta ingestão de AF suplementado, juntamente com fortificação de alimentos, resultaram em valores elevados de folato nos glóbulos vermelhos entre mulheres grávidas e mulheres em idade reprodutiva (LAMERS et al., 2018).

Os resultados de vários estudos sugerem que a suplementação de AF pode induzir aberrantes padrões de metilação do DNA, e mecanicamente desempenham um papel na carcinogênese (ULRICH e POTTER, 2006; BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014). Entretanto, uma meta-análise realizada com 50.000 indivíduos avaliou os efeitos do AF e demonstraram que a suplementação de AF não aumenta substancialmente ou diminui a incidência de câncer (VOLLSET et al., 2013). Além disso, foi visto que a suplementação com multivitaminas pré-natais contendo AF está associada a um efeito protetor significativo em cânceres pediátricos, tais como: leucemia, tumores cerebrais pediátricos e neuroblastoma (SINGER et al., 2016).

Embora controverso, o excesso de suplementação está envolvido em certas doenças crônicas e não reduz doenças cardiovasculares (SAUER; MASON e CHOI, 2009). Além do mais, a ingestão aguda de folato também resulta em regulação negativa dos transportadores de folato no rim, causando uma desregulação no processo de captação renal de folato (THAKUR et al., 2014). Vários estudos randomizados e observacionais sugeriram que a ingestão materna de multivitaminas com AF durante a gravidez pode

modular os desfechos relacionados à gravidez (TIMMERMANS et.al., 2009; CATOV et al., 2009; CATOV et al., 2011) incluindo desfecho no desenvolvimento da prole.

A fim de avaliar as publicações relacionadas à suplementação de ácido fólico na gestação e possíveis consequências associadas ao excesso do ácido fólico, foi realizada uma análise ampla da literatura pertinente a esse tema. Dado que não há benefício de uma ingestão de AF acima da dose recomendada, a dose atual de AF dos suplementos ofertados pelo SUS deve ser reavaliada.

2 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo de revisão sistemática baseado nos critérios *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA), em outubro de 2020, utilizando os seguintes descritores MeSH (<https://decs.bvsalud.org/>) de forma associada: “ácido fólico” AND “suplementação dietética” AND “pré-natal”. Foram selecionadas pesquisas de meta-análises, revisões sistemáticas, estudos originais e normas de orientação clínica. As buscas foram realizadas pela BVS (<http://brasil.bvs.br/>) nas bases de dados MEDLINE (<https://medlineplus.gov/>) e LILACS (<https://lilacs.bvsalud.org/>), em publicações dos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa e inglesa.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos de mulheres grávidas ou em preconcepção e crianças cuja suplementação materna com ácido fólico durante a gestação fosse conhecida. A intervenção avaliada foram os efeitos da suplementação excessiva com ácido fólico durante a gravidez.

Foram excluídos os estudos com modelo animal, artigos duplicados, textos incompletos, e que não estivessem disponíveis na íntegra *on-line*, bem como artigos de opinião e artigos que desviassem do tema proposto.

2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VIÉS

Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo: autores e ano; desenho do estudo; tamanho da amostra; objetivo; efeitos do excesso de ácido fólico. O título e o resumo de cada resultado da pesquisa foram triados por duas revisoras que aplicaram independentemente os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Não houve dissenso.

3 RESULTADOS

Foi encontrado um total de 520 artigos na BVS (03/10/2020) quando utilizados os descritores “ácido fólico” AND “suplementação dietética” AND “pré-natal” de forma associada. Após inserção dos seguintes filtros: artigos do MEDLINE e LILACS, no idioma português e inglês, artigos completos e dos últimos 10 anos, bem como os assuntos principais: ácido fólico, cuidados pré-natal e suplementos nutricionais, um total de 258 artigos foram selecionados para leitura de título e resumos.

Após leitura de título e resumos, foram excluídos 221 artigos que não descreviam sobre o excesso de ácido fólico. E posteriormente mais 14 artigos foram excluídos pois eram estudos com modelo animal. Um total de 23 referencias foram selecionadas para avaliação de texto completo, sendo selecionados 9 artigos que descreviam sobre as consequências do excesso de AF na gestação.

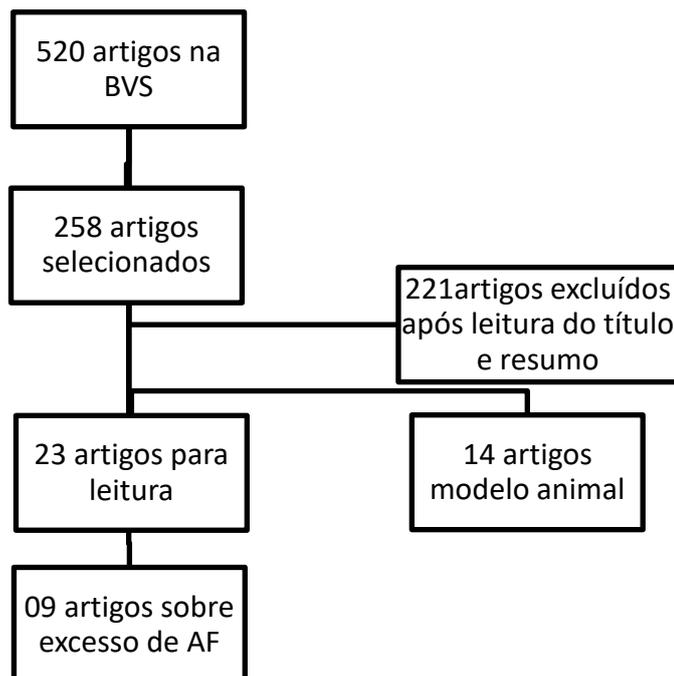
O fluxograma para a estratégia de busca é mostrado na Figura 1, e os artigos selecionados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Artigos selecionados na revisão.

REFERÊNCIA	ESTUDO	OBJETIVO	EFEITOS DO EXCESSO DE ÁCIDO FÓLICO
DUNSTAN et. al., 2012	Prospectivo 628 grávidas e 484 crianças	A relação entre o “status” de folato materno durante a gravidez, níveis de folato no sangue do cordão umbilical e problemas alérgicos na primeira infância	Doses mais altas de AF > 500µg/dia administradas durante o terceiro trimestre de gestação foi associada a risco de eczema e não houve efeito em outros problemas alérgicos.
BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014	Revisão de Literatura	Suplementação de AF na gravidez e implicações na saúde	<ul style="list-style-type: none"> • Desregulação da captação renal de folato, • Asma, • Influência no desenvolvimento do cérebro, • Aberrantes padrões de metilação do DNA.
ASADI-POOYA, 2015	Revisão de Literatura	Avaliar a segurança de suplementação de AF em altas doses em mulheres com epilepsia	Efeitos adversos no desenvolvimento do cérebro fetal.
VALERA-GRAN et. al., 2017	Prospectivo 1.682 pares de mãe-filho	Efeito de altas doses maternas de suplementos de AF sobre o desenvolvimento neurocognitivo em crianças de 4 a 5 anos de idade	O uso de dosagens de AF excedendo a 1000 µg/d durante o período de concepção foi associado a níveis mais baixos do desenvolvimento neurocognitivo
PARR et. al., 2017	Coorte 1.901 crianças e 1.624 mães	Avaliar a Ingestão de folato materno durante a gravidez e asma em crianças	Mulheres grávidas com AF na suplementação igual ou acima do recomendado, combinado com uma dieta rica em folato está associada a um risco aumentado de asma em crianças.

LAMERS et al., 2018	Workshop 38 grupos de saúde	Alinhar as recomendações para suplementação com AF em grávidas e mulheres em idade fértil	<ul style="list-style-type: none"> • Comprometimento do crescimento fetal, • Promoção do câncer, • Interação com deficiência de B12, • Aumento do risco asma e autismo.
MURRAY; SMITH e JADAVJI, 2018	Revisão de Literatura	Determinar se o excesso de suplementação materna com AF afeta o neurodesenvolvimento da criança	<ul style="list-style-type: none"> • Autismo, • Estágio puberal tardio (13,5 anos), • Aumento resistência à insulina (9,5 anos e 13,5 anos).
VALENTIN et. al., 2018	Revisão de Literatura	Suplementação de AF na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma colorretal e Câncer de mama é motivo para preocupação em gestantes mais velhas, • Exacerbação de deficiência de B12, • Aumento do risco de infecção respiratória e asma na criança.
HUANG et al., 2019	Prospectivo 348 grávidas com 16-18 semanas de gestação	Avaliar a associação entre a duração da ingestão de AF e o risco de diabetes mellitus gestacional em mulheres chinesas.	Alteração perfil lipídico no segundo trimestre de gestação e risco de diabetes gestacional associado ao uso prolongado.

Figura 1. Fluxograma de avaliação dos artigos obtidos.



4 DISCUSSÃO

Diversos estudos concordam no que diz respeito à dose ideal de ácido fólico que deve ser utilizada na suplementação durante a gestação (ULRICH e POTTER, 2006; HOYO et al., 2011; BURDGE e LILLYCROP, 2012). Preconiza-se pela OMS e pelo

Ministério da Saúde (BRASIL, 2013), a dose de 400 microgramas diários a fim de evitar complicações como malformação do tubo neural, baixo peso ao nascer e anemia durante a gestação. No entanto, pelo Ministério da Saúde existem indicações de doses diferentes: 400µg/dia para gestantes, 1000µg/dia em situações especiais na gestação – gestação múltipla e 5mg/dia para gestantes epiléticas (BRASIL, 2013).

O grande número de mulheres grávidas utilizando altas doses de AF pode estar relacionado a razões médicas, uma vez que mulheres com diabetes, epilepsia ou história de DTN antes da gravidez são recomendadas tomar doses de 5mg/dia (NAVARRETE-MUÑOZ et al., 2015; BJØRK et al., 2018) também há relatos de aumento nas dosagens de AF como prevenção de Fissuras orais (WEHBY et al., 2012). O uso dessas altas dosagens de AF são desnecessariamente mantidas após o terceiro mês de gravidez (NAVARRETE-MUÑOZ et al., 2015).

As diretrizes de alguns países, como por exemplo na Irlanda, aconselham uma dose mais alta de AF para mulheres obesas (5mg/dia), apesar de não existir evidências na literatura que justifiquem esta dosagem. Foi observado em estudos que grávidas obesas têm um nível mais baixo de ácido fólico materno e vitamina B12 do que mulheres com IMC normal (O'MALLEY et al., 2018; WEN et al., 2018). Os autores orientam também a suplementação de vitamina B12 em mulheres obesas para prevenção de DNT.

Para determinar a eficácia do ácido fólico em altas doses para prevenção de pré-eclâmpsia em mulheres com pelo menos um fator de risco pré-existente: hipertensão, diabetes gestacional (tipo 1 ou 2), ou índice de massa corporal ≥ 35 , foi realizado um estudo randomizado controlado multicêntrico duplo cego em 2.464 mulheres grávidas entre 2011 e 2015 (1144 para o grupo do ácido fólico e 1157 para o grupo placebo). As mulheres foram escolhidas aleatoriamente para receber ácido fólico em altas doses diárias (quatro comprimidos orais de 1,0 mg) ou placebo entre oito semanas e a 16ª semana de gestação até o final da gestação. A suplementação com ácido fólico 4,0 mg/dia no primeiro trimestre não preveniu a pré-eclâmpsia em mulheres com alto risco para essa condição (WEN et al., 2018).

Um estudo entre mulheres grávidas na Espanha mostrou que a maioria das mulheres não seguiu as recomendações de 400µg/dia de AF durante a gravidez, usando dosagens abaixo ou acima da recomendação. Mais da metade das mulheres usaram doses baixas de AF no primeiro e segundo período de gravidez, devido à gravidez prévia, tabagismo, consumo de álcool, gravidez não planejada e sem história de aborto. Enquanto 29% e 17% tomaram altas doses de AF, no primeiro e segundo período de gravidez

respectivamente, devido ao consumo de álcool, gravidez não planejada e história de aborto espontâneo. Estratégias de saúde pública devem ser planejadas para aumentar a conscientização sobre a percepção apropriada do uso de AF e para incentivar os profissionais de saúde a evitar o uso de dosagens de AF acima ou abaixo das recomendações atuais (NAVARRETE-MUÑOZ et al., 2015).

O número considerável de mulheres que não usam AF pode ser explicado em parte pelo fato de que elas não estavam cientes de estarem grávidas e, portanto, não foram informadas dos benefícios do AF no início da gravidez. No entanto, quando as mulheres estão cientes da gravidez e dos benefícios do AF, aumentam o uso de AF, particularmente no segundo e terceiro mês de gravidez (NAVARRETE-MUÑOZ et al., 2015).

O AF já é adicionado aos alimentos para a fortificação além do folato que ocorre naturalmente nos alimentos. Assim, se os suplementos de AF também forem tomados durante a gravidez, a mãe e o feto podem ser expostos a AF excedendo o limite superior tolerável recomendado de 1.000µg/dia para mulheres grávidas adultas. No SUS a dosagem de AF fornecida para a população de mulheres grávidas é um comprimido contendo 5mg. Esta dose está acima da dose recomendada pelo Ministério da saúde de 400µg/dia. O que ultrapassa em 5 vezes o limite superior tolerável. Assim, diante da possibilidade de malefícios e da não comprovação da sua eficiência quando empregado em altas doses é necessário revisar a indicação de doses excessivas, especialmente as acima de 1.000µg/dia.

Para uma melhor compreensão do efeito da suplementação do AF em mulheres grávidas, revisamos sistematicamente a literatura recente (2010-2020), a fim de avaliar o resultado na saúde dos recém-nascidos e das gestantes. O limitado número de estudos incluídos nesta revisão, bem como a heterogeneidade das metodologias deles (Tabela 2), são as principais limitações deste trabalho. A revisão da literatura foi difícil devido a inconsistente aplicação do termo suplementação, que não indica altas dosagens do consumo de AF, e a aplicação do termo “alto” que possui diferentes interpretações.

Tabela 2. Metodologia utilizada pelos 09 estudos selecionados.

TIPO DE ESTUDO	QUANTIDADE
PROSPECTIVO	3
WORKSHOP	1
REVISÃO DE LITERATURA	4
COORTE	1

Dos 23 estudos pré-selecionados apenas 09 foram inseridos na revisão, pois respeitavam os critérios de inclusão, os outros 14 estudos não relataram os efeitos do excesso de ácido fólico, portanto não foram inseridos ao final da revisão.

Dos 09 estudos selecionados, 03 estudos (DUNSTAN et al., 2012, VALERAGRAN et al., 2017; HUANG et al., 2019), são estudos prospectivos e 01 estudo (PARR et al., 2017) é estudo coorte; estes modelos de estudos apresentam melhores níveis de evidência científica. Foram selecionados 04 estudos (BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014; ASADI-POOVA, 2015; MURRAY; SMITH e JADAVJI, 2018; VALENTIN et al., 2018) de revisão de literatura e 01 Workshop (LAMERS et al., 2018) entre países.

Foram excluídos 02 estudos (HOYO et al., 2011; NAVARRETE-MUÑOZ et al., 2015), pois apenas descrevem sobre qual população ingere altas doses de AF. Dois estudos randomizados controlados (WEHBY et al., 2012; BORTOLUS et al., 2014), foram excluídos. Estes estudos apresentam forte poder de experimentação, mas ainda não estão finalizados. A maioria dos estudos (SAUER; MASON e CHOI, 2009; PAPADOPOULOU et al., 2013; CZEIZEL; VERECZKEY e SZABÓ, 2015; SINGER et al., 2016; SCHMIDT et al., 2017; ALFONSO et al., 2018; GOODRICH et al., 2018) descrevem apenas os benefícios da ingestão do AF. Outros dois estudos recomendam altas doses (HUHTA e LINASK, 2015; BJØRK et al., 2018), para prevenção de problemas cardíacos e outros dois estudos (O'MALLEY et al., 2018; WEN et al., 2018) demonstram que doses mais altas para mulheres obesas não apresentam grandes resultados.

4.1 EFEITOS DO EXCESSO DE ÁCIDO FÓLICO

Em relação ao uso abusivo de ácido fólico, existe grande incerteza entre os autores sobre os potenciais efeitos nocivos que esta vitamina poderia acarretar à saúde da mãe e do feto quando em excesso. Alguns dos malefícios que podem estar associados a esse excesso são aumento do risco de desenvolvimento de asma na infância (PARR et al., 2017; LAMERS et al., 2018; VALENTIN et al., 2018) e do risco de ocorrência de infecções de via aérea superior e chiados (PARR et al., 2017) na primeira infância. Além disso, estudos apontam que ácido fólico em excesso promove desregulação do processo de captação renal de folato (BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014).

A alta concentração de folato após fortificações, pode estar influenciando outros processos biológicos normais, como: aberrantes padrões de metilação do DNA (BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014) e mascarar a deficiência de vitamina B12 materna. A

deficiência de vitamina B12 está associada com comprometimento do crescimento fetal (LAMERS et al., 2018) e danos neurológicos irreversíveis se não for diagnosticada e tratada corretamente (ASADI-POOVA, 2015; VALERA-GRAN et al., 2017).

O AF em excesso durante a concepção também foi associado a problemas comportamentais em crianças (VALERA-GRAN et al., 2017). O estudo de Valera-Gran et al., 2017, sugere que a ingestão de altas dosagens de AF pode causar problemas neurocognitivos; e corroborando com outros estudos pode causar autismo (LAMERS et al., 2018; MURRAY; SMITH e JADAVJI, 2018).

Outros riscos teóricos são reações alérgicas e eczema (DUNSTAN et al., 2012) bem como efeitos cancerígenos, já que a suplementação de AF pode aumentar a velocidade de proliferação de células pré-neoplásicas e cânceres subclínicos nas gestantes (BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014; VALENTIN et al., 2018).

Estudos mais recentes demonstram alteração no estágio puberal em crianças aos 13,5 anos; aumento da resistência à insulina aos 9,5 anos e aos 13,5 anos (MURRAY; SMITH e JADAVJI, 2018); alteração no perfil lipídico no segundo trimestre e risco de diabetes gestacional (HUANG et al., 2019).

Os principais efeitos do excesso de ácido fólico após a revisão da literatura estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Principais efeitos do excesso de ácido fólico.

Excesso de ácido fólico	Infecções de via aérea superior e chiados (Asma)
	Desregulação do processo de captação renal de folato
	Aberrantes padrões de metilação do DNA
	Exacerbação de deficiência de B12
	Comprometimento do crescimento fetal
	Estágio puberal tardio (13,5 anos)
	Influência no desenvolvimento do cérebro (Autismo)
	Reações alérgicas (Eczema)
	Promoção do câncer (Tumor de mama e Adenoma colorretal)
	Aumento resistência à insulina
	Alteração no perfil lipídico
	Risco de diabetes gestacional

Visto que os níveis de folato podem influenciar a metilação do DNA, no futuro mais estudos são necessários para explorar as diferenças sistêmicas no perfil de metilação do DNA em relação ao tempo e dosagem da suplementação com AF entre diferentes populações e entre gêneros (BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014).

Huang et al., 2019 demonstraram que a maioria das mulheres tomam AF por um período mais longo, em vez de seguir as recomendações de tomar 400µg/dia de AF por 3

meses antes da gravidez até o final do primeiro trimestre. Foi observada que a duração ou os diferentes períodos de suplementação com AF estão associados ao maior risco de diabetes gestacional, quando o AF foi tomado por mais de 90 dias. Também foi observado neste estudo que a não suplementação com AF durante o período pré-natal está relacionada com a incidência de diabetes gestacional. Assim, não tomar AF ou tomar AF por uma duração mais longa pode não ser seguro para mulheres grávidas (HUANG et al., 2019).

A alta ingestão de AF está relacionada a raça caucasiana, a idade materna avançada e educação superior completa (HOYO et al., 2011), pois representam maiores recursos para acesso a suplementação com AF, sugerindo a necessidade de reeducação em toda a população sobre o uso de AF atualmente recomendado.

A preocupação em relação a dose apropriada e os efeitos colaterais potenciais ainda são um debate. Como a suplementação de AF materno tem potencial de induzir efeitos epigenéticos no genoma da prole, que pode variar com a capacidade metabólica do indivíduo raça, sexo, localização geográfica ou interações com outros nutrientes, uma possível razão de inconsistência entre estudos pode ser devido a diferenças no desenho do estudo. No futuro, há definitivamente uma necessidade global de colaboração para acumular evidências científicas de uma perspectiva clínica, e para interpretar essas intervenções e efeitos potenciais (BARUA; KUIZON e JUNAID, 2014).

4.2 CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

A deficiência de folato, uma condição tratável, permanece uma preocupação com a saúde pública. Deve ser conhecido por todos que 400µg/dia de AF iniciado 4 semanas antes e até 12 semanas após a concepção é eficiente. A exceção é feita para as mulheres com diabetes, epilepsia e história de defeitos na formação do tubo neural, que são recomendadas tomar uma dose diária de 5mg.

Os comprimidos de AF ofertados pelo SUS caracterizam uma sobredosagem. Ou seja, a dose indicada é de 400µg/dia, e a dose atualmente ofertada de 5mg/dia é aproximadamente 10 vezes maior que o recomendado. Portanto é importante a adequação do SUS em fornecer comprimidos nas doses adequadas.

5 CONCLUSÃO

Os dados apresentados nesta revisão mostram que mulheres em idade fértil devem usar com cautela e não exceder a ingestão diária recomendada pelo Ministério da Saúde

do ácido fólico, pois há evidências consideráveis de que o excesso de ácido fólico pode levar a potenciais efeitos adversos tanto para a mãe quanto para o feto. Os perigos de altos níveis de ácido fólico, seja obtido por meio de suplementação ou naturalmente, ainda não estão bem entendidos. Portanto, estudos adicionais são necessários para determinar a dose mais eficaz de ácido fólico, o limite superior de ingestão de ácido fólico, e o tempo de suplementação com ácido fólico.

Estratégias de saúde pública devem ser planejadas para aumentar a conscientização sobre a utilização de ácido fólico na gravidez e incentivar os profissionais de saúde para evitar o uso de dosagens de ácido fólico acima das recomendações atuais.

REFERÊNCIAS

ALABURDA, J.; SHUNDO L. Ácido fólico e fortificação de alimentos. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v.66, n.2, p.95-102, 2007.

ALFONSO, V.H. ET AL. Early folic acid supplement initiation and risk of adverse early childhood respiratory health: a population-based study. **Matern Child Health J**, v.22, n.1, p.111-119, 2018.

ASADI-POOVA, A.A. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: Are we sure it is safe? **Seizure**, v.27, p.51-53, 2015.

BARUA, S.; KUIZON, S.; JUNAID, M.A. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. **J Biomed Sci**, v.21, n.1, p.1-9, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2013.

BJØRK, M. et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. **JAMA Neurol**, v.75, n.2, p.160-168, 2018.

BORTOLUS, R. et al. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. **BMC Pregnancy Childbirth**, v.14, n.1, p.1-15, 2014.

BURDGE, G.C.; LILLYCROP, K.A. Folic acid supplementation in pregnancy: are there devils in the detail? **Br J Nutr**, v.108, p.1924-1930, 2012.

CATOV, J.M. et al. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. **Am J Epidemiol**, v.169, p.1304–1311, 2009.

CATOV, J.M. et al. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. **Am J Clin Nutr**, v.94, p.906–912, 2011.

CZEIZEL, A.E.; VERECZKEY, A.; SZABÓ I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case–control study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v.193, p.34-39, 2015.

DUNSTAN, J.A. et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. **Allergy**, v.67, n.1, p.50-57, 2012.

GOODRICH, A.J. et al. Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. **Autism Res**, v.11, n.1, p.69-80, 2018.

HOYO, C. et al. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). **BMC public health**, v.11, n.1, p.46, 2011.

HUANG, L. et al. Duration of periconceptional folic acid supplementation and risk of gestational diabetes mellitus. **Asia Pac J Clin Nutr**, v.28, n.2, p.321, 2019.

HUHTA, J.C.; LINASK, K. When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects? **Curr Opin Cardiol**, v.30, n.1, p.125-131, 2015.

LAMERS, Y. et al. Periconceptional intake of folic acid among low-risk women in Canada: summary of a workshop aiming to align prenatal folic acid supplement composition with current expert guidelines. **Am J Clin Nutr**, v.108, n.6, p.1357-1368, 2018.

MURRAY, L.K.; SMITH, M.J.; JADAVJI, N.M. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. **Nutr Rev**, v.76, n.9, p.708-721, 2018.

NAVARRETE-MUÑOZ, E.M. et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: an INMA cohort study. **BMJ open**, v.24;5, n.11, p.e009202, 2015.

O'MALLEY, E.G. et al. Folate and vitamin B12 levels in early pregnancy and maternal obesity. **Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol**, v.231, p.80-84, 2018.

PAPADOPOULOU, E. et al. The effect of high doses of folic acid and iron supplementation in early-to-mid pregnancy on prematurity and fetal growth retardation: the mother-child cohort study in Crete, Greece (Rhea study). **Eur J Nutr**, v.52, n.1, p.327-336, 2013.

PARR, C.L. et al. Maternal folate intake during pregnancy and childhood asthma in a population-based cohort. **Am J Respir Crit Care Med**, v.195, n.2, p.221-228, 2017.

SAUER, J.; MASON, J.B.; CHOI, S.W. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v.12, n.1, p.30-36, 2009.

SCHMIDT, R.J. et al. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder. **Environ Health Perspect**, v.125, n.9, p.097007, 2017.

SINGER, A.W. et al. Maternal prenatal intake of one-carbon metabolism nutrients and risk of childhood leukemia. **Cancer Causes Control**, v.27, n.7, p.929-940, 2016.

THAKUR, S. et al. Reduced expression of folate transporters in kidney of a rat model of folate oversupplementation. **Genes Nutr**, v.9, p.369, 2014.

TIMMERMANS, S. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: The Generation R Study. **Br J Nutr**, v.102, p.777–785, 2009.

ULRICH, C.M.; POTTER, J.D. Folate supplementation: too much of a good thing? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.15, n.2, p.189-193, 2006.

VALENTIN, M. et al. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. **Ann Endocrinol**, v.79, n.2, p.91-94, 2018.

VALERA-GRAN, D. et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4–5 y of age: the prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. **Am J Clin Nutr**, v.106, n.3, p.878-887, 2017.

VOLLSET, S.E. et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. *Lancet*, v.381, n.9871, p.1029-1036, 2013.

WEHBY, G.L. et al. Oral cleft prevention program (OCPP). **BMC Pediatr**, v.12, n.1, p.184, 2012.

WEN, S.W. et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. **BMJ**, v.12, n.362, p.k3478, 2018.

WEST, A.A. et al. Folate-status response to a controlled folate intake in nonpregnant, pregnant, and lactating women. **Am J Clin Nutr**, v. 96, n.4, p.789-800, 2012.