

Artigos Científicos Comentados

Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarkers of folate status and 1-carbon metabolism: An ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT)

Malia SQ Murphy et al. OMNI Research Group, Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

Revista em que foi publicado: American Journal of Clinical Nutrition 2021;0:1–11

Data da publicação: 2021

Artigo: Original

Comentários

Resumo

Recomenda-se a suplementação de ácido fólico (FA) periconcepcional para evitar a ocorrência de defeitos do tubo neural. Atualmente, a maioria dos suplementos de FA no Canadá e nos Estados Unidos contêm 1 mg de FA e para algumas mulheres são prescritas 5 mg FA/d. Alta dose de FA é hipótese para prejudicar o metabolismo de 1 carbono. O objetivo era determinar biomarcadores de folato e metabolismo de 1 carbono em gestantes expostas a 1 mg ou 5 mg de FA. Objetivos: Este foi um estudo auxiliar dentro do Ensaio Clínico do Ácido Fólico (FACT), um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo controlado, fase III projetado para avaliar a eficácia da FA de alta dose para prevenir a pré-eclâmpsia.

Introdução

A fortificação obrigatória da FA de farinha de trigo e outros produtos de cereais enriquecidos foi introduzida pelo Canadá e pelos Estados Unidos, entre outros, para reduzir a incidência de LTNs (lesão do tubo neural). Desde a implantação da fortificação, a prevalência de LTNs diminuiu significativamente, e a deficiência de folato na população geral é praticamente inexistente. Apesar do sucesso da fortificação do FA, nem todas as mulheres em idade fértil atingem um *status* de folato RBC que atende ao ponto de corte da OMS de 906 nmol/L associado à

redução máxima do risco de LTN. Aproximadamente 25% das mulheres canadenses não grávidas que não consomem suplementos contendo FA têm concentrações de folato RBC <906 nmol/L. Por isso, é importante que as mulheres consumam suplementos contendo FA no período periconcepcional para reduzir o risco de uma gravidez afetada pela LTN.

Os potenciais efeitos adversos da ingestão de FA que excedem a UL na gravidez, se houver, permanecem incertos. A UL baseia-se no potencial de alta dose de FA para exacerbar a neurodegeneração dependente da vitamina B-12, uma questão que permanece controversa. Embora a suplementação da FA seja eficaz no aumento das concentrações totais de folato de RBC e soro, a FA não-estabilizada circulante (UMFA) é onipresente em populações que consomem alimentos fortificados, e altas concentrações de UMFA são comumente observadas entre gestantes e mulheres pós-parto.

Levantou-se a hipótese de que a UMFA, através de seu metabolismo para dihidrofolato, pode prejudicar o metabolismo de 1 carbono mediado pelo folato, inibindo enzimas-chave dependentes de folato. O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de altas e baixas doses de suplementação de FA sobre o estado do folato e outros biomarcadores do metabolismo de 1 carbono mediado por folato.

Métodos

Para o estudo, as mulheres foram randomizadas em 8-16 semanas gestacionais para receber diariamente 4,0 mg FA (alta dose) ou placebo (dose baixa) mais sua suplementação habitual ($\leq 1,1$ mg).

As mulheres foram recrutadas de 3 centros do FACT canadenses e forneceram amostras de sangue em 24-26 semanas gestacionais para dosagem de RBC e folato total de soro, FA não-metabolizado de soro (UMFA), tetrahydrofolato (THF), 5-metilTHF, 5-formylTHF, 5,10-methenylTHF e MeFox (derivado pirazino-s-triazina de 4 α -hidroxy-5-metilTHF, um produto de oxidação de 5-metilTHF); vitaminas B-12

e B-6; e homocisteína total no plasma. Genotipagem: três polimorfismos (SNPs) de enzimas dependentes de folato foram genotipados: metilenotetraidrofolato reductase (MTHFR) 677C > T (rs1801133), metileno desidrogenase 1 (MTHFD1) 1958G > A (rs2236225) e distionina synthase (MTR) 2756A > G (rs1805087).

Resultados

Dezenove (38%) mulheres receberam alta dose de FA e 31 (62%) receberam baixa dose de AF. A concentração mediana de folato RBC foi de 2701 (IQR: 2243-3032) nmol/L e não difere entre os grupos. O grupo de alta dose apresentou maior folato total de soro (mediana: 148,4 nmol/L, IQR: 110,4-181,2; P = 0,007), UMFA (mediana: 4,6 nmol/L, IQR: 2,5-33,8; P = 0,008) e 5-metilTHF (mediana: 126,6 nmol/L, IQR: 98,8-158,6; P = 0,03) em comparação com o grupo de baixa dose (mediana: 122,8 nmol/L, IQR: 99,5-136,0; mediana: 1,9 nmol/L, IQR: 0,9-4,1; mediana: 108,6 nmol/L, IQR: 96,4-123,2, respectivamente). Outros biomarcadores do metabolismo de 1 carbono não diferiram.

Conclusões

A suplementação com alta dose de FA no início da gravidez aumenta o folato de soro materno, mas não as concentrações de folato RBC, sugerindo saturação tecidual. Maiores concentrações de UMFA em mulheres que recebem suplementos de alta dose sugerem que essas doses são supra-fisiológicas, mas sem evidência de alteração do metabolismo de 1 carbono.

Por Hélio Vannucchi, Professor Sênior da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

E-mail: hvannucc@fmrp.usp.br