
Ação do ácido fólico na prevenção de malformações fetais em *Rattus norvegicus*

Folic acid action on the prevention of fetal malformation on *Rattus norvegicus*

Adriana Terezinha de Mattias Franco¹

Rute Mendonça Xavier de Moura²

Viviane Aguiar³

Fernanda Magalhães⁴

Maricê Tereza Domingues Heubel⁵

RESUMO

A anencefalia é um exemplo de malformação fetal e é definida pelo defeito no fechamento do tubo neural. Vários fatores contribuem para que esse defeito ocorra. Uma das causas é a interação entre vários genes e fatores ambientais, o que é denominado herança multifatorial. A outra causa é a ausência do ácido fólico durante o período embrionário. Algumas malformações congênitas estão

associadas ao uso de anticonvulsivos em gestante que fazem o uso dessas drogas para controlar problemas de epilepsia. O uso desses medicamentos requer muita atenção, pois podem acarretar mudanças fisiológicas no desenvolvimento do feto. Assim, o presente vem compreender a anomalia fetal (anencefalia), em animais experimentais expostos a anticonvulsivos, e a partir da introdução de ácido fólico, permitir uma complemen-

1. Doutora em Ecologia dos Recursos Naturais, Docente de Citologia e Genética, nas Faculdades Integradas de Bauru – São Paulo

2. Mestre em Química Orgânica, Docente de Farmacologia e Fisiologia nas Faculdades Integradas de Bauru – São Paulo

3. Bióloga graduada pela Universidade Sagrado Coração

4. Bióloga graduado pela Universidade Sagrado Coração

5. Doutora em Genética, Docente de Genética da Universidade Sagrado Coração – Bauru – São Paulo

tação nos estudos preventivos desse último na fase embrionária de *Rattus norvegicus*. Os resultados encontrados foram obtidos através da comparação estatística entre os grupos; controle e experimentais. Os grupos experimentais (anticonvulsivo e anticonvulsivo com ácido fólico) tiveram uma média maior no ganho de peso no período embrionário em relação ao grupo controle que obteve a maior média de ganho de peso no período fetal. Mesmo discretamente, os resultados encontrados vieram a comprovar que, o ácido fólico tem o seu papel fundamental na prevenção de defeitos no fechamento do tubo neural. **Palavras-chave:** Malformação. Anticonvulsivo. Ácido Fólico.

ABSTRACT

Anencephaly is a case of fetal malformation and is defined by the defect in neural tube. Several factors contribute to this defect occurs. One cause is the interaction between multiple genes and environmental factors, which is called multifactorial inheritance. The other cause is the absence of folic acid during the embryonic period. Some congenital malformations are associated with the use of anticonvulsants in pregnant women who use these drugs to control problems of epilepsy. The use of these drugs requires close attention because they may cause physiological changes in the developing fetus. The results were obtained by statistical comparison between groups, control and experimental.

The experimental groups (Anticonvulsant and Anticonvulsant with folic acid) had a higher average weight gain in the embryonic period compared to the control group which had the highest average weight gain during the fetal period. Even slightly, the results came to demonstrate that the folic acid plays a role in the prevention of defects in the neural tube.

Keywords: Malformation. Anticonvulsant. Folic Acid.

INTRODUÇÃO

Os defeitos do fechamento do tubo neural (DFTN) são malformações congênitas frequentes que ocorrem durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário, devido a uma falha no fechamento adequado do tubo neural. A maioria dos casos de DFTN é atribuída à interação entre vários genes e fatores ambientais, o que é denominado de herança multifatorial. Vários genes estão envolvidos no fechamento do tubo neural, mas o mais estudado são aqueles associados com o metabolismo do ácido fólico (1).

Os DFTN apresentam um espectro clínico variável, sendo os mais comuns a anencefalia e a espinha bífida. A anencefalia é definida como a ausência completa ou parcial do cérebro do crânio (1). Devido ao fato de anencefalia ser uma anomalia de alta natimortalidade,

mostra-se muito importante um melhor conhecimento acerca de seus fatores de risco bem como de sua correlação com o aparecimento desta (2).

Um aspecto importante na prevenção da anencefalia é o suplemento de ácido fólico na dieta materna no período da concepção, reduzindo em 50% estas malformações (2). O ácido fólico é requisito para o crescimento normal, na fase reprodutiva (gestação e lactação) e na formação de anticorpos. Atua como coenzima no metabolismo de aminoácidos (glicina) e síntese de purinas e pirimidinas, síntese de ácido nucléico DNA e RNA e é vital para a divisão celular e síntese proteica (3).

O uso de medicamentos durante a gravidez requer uma série de cuidados e precauções pelas mudanças fisiológicas e farmacocinéticas próprias do período, que acarretam alterações na absorção, concentração e distribuição das drogas. Deve-se estar atento e considerar determinados transtornos que, se não medicados, podem trazer piores consequências para a mãe e/ou feto. A gravidez é, portanto, um estado fisiológico em que o binômio risco/benefício alcança sua máxima dimensão (4).

A exposição aos anticonvulsivantes com sua potencialidade teratogênica, associadas à predisposição genética também são responsáveis pelas malformações. Está comprovada a

associação de malformações fetais com o uso de drogas anticonvulsivantes em geral. Não se preconiza a retirada da terapia anticonvulsivante, pois ainda não está esclarecido se as próprias convulsões podem ser causa de malformação. Mas recomenda-se a suplementação com ácido fólico e vitamina K, para evitar as complicações hemorrágicas neonatais em pacientes com uso de anticonvulsivantes (5).

As malformações congênitas são duas a três vezes mais frequentes em bebês nascidos de mães epiléticas comparativamente a mães normais. Existem evidências de que isto se associe ao uso de anticonvulsivante mais do que a própria epilepsia. Levando-se em conta que metade de todas as gravidezes não são planejadas e que os defeitos do tubo neural se desenvolvem nos primeiros 28 dias após a concepção, o US Public Health Service recomenda que toda mulher em idade fértil deveria ingerir 400 microgramas de ácido fólico por dia e que o mesmo também é encontrado em vegetais verdes, sementes, grãos e frutas cítricas (4).

Seria correto interromper a gravidez de fetos anencéfalos? O feto anencefálico é um feto morto, segundo o conceito de morte neurológica. Esse feto, mesmo que levado a termo, não terá nem um segundo de consciência, não poderá sentir dor, ver, ouvir – em resumo, não poderá experimentar sensações. É,

portanto, um feto morto porque não há potencialidade de se tornar uma pessoa, não há possibilidade de consciência devido a ausência de córtex cerebral. O prognóstico de uma criança nascida a termo é de manutenção de batimentos cardíacos por poucas horas e, no máximo, alguns dias (6). Mas, sendo o feto anencefálico um ser vivo humano nele existe em dimensões, cuja extensão escapa de nossa possibilidade de medir características de seus graus vegetativos, sensitivos e psíquico (7).

Nesse ponto é que começa a aparecer os conflitos. Como definir se esse feto tem direito a vida, se não se sabe se ele realmente tem vida? Uma das teorias sobre o início da vida humana acredita que ela se inicia no momento da formação do córtex cerebral, por volta dos 40 dias de gestação, antes disso ao embrião negam-se os direitos fundamentais de uma pessoa humana. Se este feto não tem seu córtex cerebral inteiramente formado, seria ele um feto vivo? (8).

Porém, outra teoria defende o início da vida humana já na fecundação. Quando ocorre a fusão dos gametas, desencadeia-se o processo inicial de uma nova vida (8). Segundo esta teoria, independentemente de ser anencéfalo este feto têm seus direitos amparados pela lei. Não é a previsão de uma possível ou provável morte de alguém que dá o direito a outrem de antecipar a mesma (7).

Outra questão a ser refletida é o estado emocional da gestante. Depois de descobrir que seu bebê é portador de uma anomalia tão grave e fatal, qual seria a escolha menos dolorosa? Ao receber o diagnóstico de malformação fetal, é esperado que as gestantes passem por períodos de dúvidas e questionamentos, buscando outras opiniões, para confirmar o diagnóstico recebido (8).

Além da angústia que os pais enfrentam ao optar pela interrupção da gestação é necessário ainda, a interpretação da lei pelos juristas, já que no Brasil não há respaldo legal que autoriza o aborto em casos de malformação fetal letal. Aqueles que advogam a possibilidade de interrupção da gravidez o fazem diante da inviabilidade do feto para a vida extrauterina, enquanto os que advogam a continuidade da gestação acreditam que o feto com anencefalia seja um indivíduo vivo que merece a proteção do Estado, negando que se trata de morte encefálica devido a presença de parte do tronco cerebral. O enfrentamento da realidade nem sempre é processo de fácil elaboração, principalmente quando a normalidade não é diagnosticada. São observados sinais de morbidade psicológica e sintomas de estresse pós-traumáticos após a interrupção da gestação por anomalias fatais. Sem dúvida, qualquer profissional de saúde sofre de angústia moral ao acompanhar o sofrimento de

uma mãe aguardando durante meses a parada cardíaca intrauterina ou o parto do que não será uma criança viva (6,9,10). Assim, o presente trabalho visou analisar os possíveis efeitos preventivos do ácido fólico em fêmeas prenhas de *Rattus norvegicus* albinas, que receberam anticonvulsivantes durante o período embrionário, também observar os possíveis efeitos teratogênico do anticonvulsivo ácido valpróico.

METODOLOGIA

ANIMAIS UTILIZADOS E MANUTENÇÃO

Foram utilizados 14 fêmeas de *Rattus norvegicus* albino, adultas, virgens de 170 a 220 g. Os machos da mesma espécie (adultos) foram utilizados somente para o cruzamento.

Os animais provenientes do biotério da Universidade Sagrado Coração (USC) foram mantidos em gaiolas de polietileno forradas com maravalha, com temperatura em torno de 22 a 25°C e com ciclo claro/ escuro (11/13). A ração e água foram trocadas diariamente. Todos os procedimentos utilizados foram avaliados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Universidade do Sagrado Coração (USC) de Bauru, SP, e com parecer positivo através número do protocolo 011/2009.

PREPARO DAS SOLUÇÕES: ANTICONVULSIVO E ÁCIDO FÓLICO

Foi preparada uma solução aquosa com o anticonvulsivo ácido valpróico na concentração de 0,028 mg, para ser administrada via gavagem (alíquota de 0,1 mL). O produto foi manipulado em 2009 na farmácia de manipulação da Fundação Vértas, situada na Rua Gustavo Maciel, 10-64, na cidade de Bauru- SP.

Foi ministrado 0,5 ml/dia de Ácido Fólico para cada fêmea via gavagem. Isto equivale a uma concentração de 0,6 mg/dia recomendada para mulheres grávidas da espécie humana (ANVISA, 2004).

GRUPOS EXPERIMENTAIS

Foram utilizadas 14 fêmeas prenhas, distribuídas aleatoriamente em 3 grupos de 4 a 5 animais que receberam tratamento por gavagem em alíquotas de 0,5 mL/dia. O 1º grupo era o grupo controle (C), onde a gavagem foi de água destilada. No 2º grupo foi administrado o anticonvulsivo (GA) e no 3º grupo foi administrado o anticonvulsivo associado ao ácido fólico (GAAF), em períodos diferentes.

O experimento foi realizado do 1º ao 5º dia de prenhez, ou seja, durante o período embrionário. Durante o período fetal, as fêmeas foram monitoradas para caso de perda de fetos, perda de peso, consumo de água, entre outros.

PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

ACASALAMENTO, DIAGNÓSTICO DE PRENHEZ E COMPORTAMENTO

Para o acasalamento, as ratas foram distribuídas duas a duas em gaiolas de polietileno, onde no final da tarde colocamos um rato macho. Os animais permaneceram juntos durante toda noite e na manhã seguinte os machos foram retirados da gaiola.

Para o diagnóstico de prenhez coletamos material vaginal das ratas, tomando o cuidado de não estimular o cérvix, evitando a indução de pseudo-prenhez. Os fatores indicativos de prenhez foram: presença de espermatozoides e a determinação da fase do ciclo estral (fase estrogênica máxima onde se encontra apenas células queratinizadas); este foi considerado o 1º dia da gestação. Após a certeza de prenhez as ratas foram identificadas na cauda e colocada, aleatoriamente, em gaiolas de polietileno, com um número de 3 fêmeas (por gaiola). Esse procedimento foi repetido até que se chegasse ao número desejado de réplicas para cada um dos grupos experimentais citados. As ratas foram observadas diariamente.

AValiação fetal (ANÁLISE DAS ANOMALIAS E MALFORMAÇÕES)

Os fetos foram analisados quanto aos aspectos biométricos: peso (P),

comprimento total (CT), perímetro abdominal (PA), perímetro cefálico (PC), perímetro torácico (PT) e também a anatomia da região encefálica. As possíveis anomalias foram observadas macroscopicamente considerando-se os seguintes parâmetros: olho, boca, orelha, conformação craniana, membros superiores e inferiores, perfuração anal e cauda. Posteriormente os fetos foram fixados em formol (10%).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foram utilizados os seguintes métodos: Teste T de Student, para dados paramétricos: peso fetal, peso médio da ninhada, peso placentário e peso materno; Teste de Goodman, para comparações entre os grupos (controle e experimentais): anomalias e/ou malformações externas. Todas as conclusões estatísticas foram realizadas em nível de 5% de significância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realização desse trabalho foram utilizadas 14 fêmeas albinas de *Rattus norvegicus*, porém apenas 13 fêmeas tiveram os dados analisados, pois uma das fêmeas do grupo Anticonvulsivo e ácido fólico (GAAF) teve os filhotes prematuros, o que pode ser resultado da

falta de ácido fólico durante o período embrionário, e que sugere o aumento da quantidade ingerida de ácido fólico quando a gestante estiver em tratamento com algum anticonvulsivante.

As fêmeas que iniciaram o estudo, as do grupo Anticonvulsivo e ácido fólico (GAAF) apresentaram peso médio superior ($X = 207,4g$), e o mesmo resultado foi evidenciado ao término do período embrionário (5º. Dia, $X = 241,77g$) e fetal (19º. Dia, $X = 294,00g$) (Tabela 1).

E em relação ao ganho de peso médio nos diferentes períodos, os grupos Anticonvulsivo (GA; $X = 34,74g$) e Anticonvulsivo e Ácido Fólico (GAAF; $X = 34,37g$) apresentaram valores superiores ao grupo Controle (C; $X = 1,34g$) no período embrionário, sendo que no

período fetal, houve um comportamento inverso. Os valores superiores no período embrionário podem significar, provavelmente, uma defesa da fêmea no período de ingestão do anticonvulsivo (por gavagem).

O fato dos grupos experimentais ganharem menos peso em relação ao grupo controle no período fetal pode estar associado há existência de alguma possível malformação. De acordo com Aguiar (1), encontramos uma maior prevalência dos defeitos do fechamento do tubo neural em recém-nascidos vivos, com baixo peso. Essa prevalência aumentada pode ser resultado do efeito das próprias anomalias no crescimento fetal, ou se dever ao maior risco de malformações nesse grupo de recém-nascidos.

Tabela 1 – Valores médios e desvios-padrão dos pesos no período embrionário, ganho de peso nos períodos embrionário, fetal e total.

GRUPO		Peso (g)			Ganho de peso (g)		
		1o. Dia	5o. Dia	19o. Dia	p. embrionário	p. fetal	p. total
C	Média	192,22 a	193,56 a	272,04 a	1,34 a	78,48 a	79,82 a
	DP	21,46	22,99	20,55	7,25	6,14	11,25
GA	Média	190,42 a	225,16 b	274,92 a	34,74 b	49,76 b	84,50 a
	DP	12,22	13,26	18,69	2,55	7,87	10,27
GAAF	Média	207,4 b	241,77 c	294,00 b	34,37 b	52,23 b	86,60 a
	DP	1,47	2,03	15,93	2,16	14,06	16,15

C = Controle; GA = Anticonvulsivo; GAAF = Anticonvulsivo e ácido fólico estatística: $p < 0,05$

Os fetos das fêmeas que pertenciam ao grupo Anticonvulsivo e Ácido Fólico (GAAF; X= 3,12 cm) e ao grupo Anticonvulsivo (GA; X= 3,10 cm), tiveram as medidas do perímetro cefálico maior em relação ao grupo Controle (GC; X= 2,98 cm).

Em relação às medidas dos perímetros torácicos e abdominal foi observada uma média maior no grupo do Anticonvulsivo e Ácido Fólico (GAAF; XT= 2,54 cm e XA= 2,78 cm), em relação a média das medidas do perímetro do grupo Controle (GC; XT= 2,43 cm e XA= 2,48 cm) e grupo Anticonvulsivo (GA; XT= 2,49 cm e XA= 2,63 cm).

Comparando as placentas das ratas de cada grupo, observamos que não houve diferença significativa em relação ao comprimento e a largura delas. Porém, o grupo de Anticonvulsivo e Ácido Fólico (GAAF), obteve uma média maior no peso dessas placentas (GAAF; X= 0,37 g), em relação ao grupo Controle (GC; X=0,33 g) e ao grupo Anticonvulsivo (GA; X= 0,34 g).

O aumento do perímetro cefálico nos grupos experimentais indica uma possível malformação, como exemplo a anencefalia. Nos casos de anencefalia a extremidade superior do tubo neural não se fecha, resultando na ausência

Tabela 2 – Valores médios e desvios-padrão dos dados biométricos dos fetos e placentas dos grupos Controle (C), Anticonvulsivo (GA) e Anticonvulsivo e Ácido Fólico (GAAF).

GRUPO	FETO					PLACENTA			
	peso (g)	Comprimento (cm)	P. cefálico(cm)	P. torácico (cm)	P. abdominal(cm)	peso (g)	compr (cm)	largura (cm)	
C	Média	1,17 a	2,34 a	2,98 a	2,43 a	2,48 a	0,33 a	1,33 a	1,13 a
	DP	0,09	0,07	0,16	0,12	0,10	0,05	0,10	0,09
A	Média	1,25 a	2,45 a	3,10 b	2,49 a	2,63 a	0,34 a	1,36 a	1,11 a
	DP	0,08	0,11	0,16	0,22	0,20	0,05	0,11	0,08
AAF	Média	1,28 a	2,44 a	3,12 b	2,54 b	2,78 b	0,37 b	1,38 a	1,14 a
	DP	0,10	0,11	0,10	0,24	0,21	0,08	0,12	0,08

C = Controle; A = Anticonvulsivo; AAF = Anticonvulsivo e Ácido Fólico

estatística: p< 0,05

Tabela 3 – Valores médios e desvios-padrão dos números de fetos, massas embrionárias e perdas pré-embrionárias.

GRUPO	Número de fetos *	Massa embrionária)*	Perda pré-embrionária
GC (n = 5)	Média	9,60 a	0,20 a
	DP	0,55	0,45
GA (n = 5)	Média	10,00 c	1,60 b
	DP	0,71	1,41
GAAF (n = 3)	Média	8,33 b	1,00 c
	DP	3,54	0,71

* análise estatística: p< 0,05

de cérebro. Estas gestações em geral resultam em aborto (3).

O número de fetos variou nos três grupos. O grupo Anticonvulsivo e Ácido Fólico obteve a menor média de número de filhotes (GAAF; X= 8,33) e o grupo Anticonvulsivo obteve a maior média (GA; X= 10,0).

Observando as massas embrionárias constatamos que o grupo Anticonvulsivo teve a maior média (GA; X= 1,60), seguido do grupo de Anticonvulsivo e Ácido Fólico (GAAF; X= 1,00) em relação ao grupo Controle com a menor média (GC; X= 0,20).

No caso das perdas pré-embrionárias, apenas no grupo Anticonvulsivo e Ácido Fólico houve perda (GAAF; X= 2,0).

Essas perdas pré-embrionárias ocorridas no grupo Anticonvulsivo e ácido fólico podem ser decorrente da aplicação do ácido fólico apenas no período embrionário. De acordo com Margotto (12), a dose recomendada pela Academia Americana de Pediatria de ácido fólico para mulheres em idade fértil é de 0,4mg/ diariamente. Quando existe outros fatores de risco, como o uso de ácido valpróico, deve-se considerar a possibilidade de aumentar a dose para 4mg/dia no período pré concepcional. Como estratégia de suplementação de ácido fólico às gestantes, mais de 40 países¹⁹ instituíram a medida da fortificação de alimentos

consumidos em larga escala pela população com ácido fólico para a prevenção da ocorrência de DFTN nos bebês (3).

Uma pesquisa realizada em 45 estados dos Estados Unidos e Washington DC (13) constatou redução de 19% na ocorrência de defeitos de fechamento do tubo neural após a implantação da medida. Na Ilha de Newfoundland, Canadá, observou-se redução de 78% na prevalência de DFTN após o período mandatório de fortificação com ácido fólico (14). No Brasil, a Anvisa, considerando a recomendação da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), tornou obrigatória a fortificação das farinhas de trigo e de milho com 150 mcg/100g de ácido fólico a partir de junho de 2004. Mais recentemente diversos estudos sobre os efeitos da fortificação com ácido fólico foram publicados, demonstrando, também, reduções significativas na prevalência de defeitos do tubo neural. O efeito protetor foi comprovado nos diversos países e regiões estudados e variou de 16 a 78% (Tabela 4) (15), como demonstra uma pesquisa realizada (3).

Tabela 4 - Impacto da fortificação de farinhas com ácido fólico na redução da prevalência de defeitos de tubo neural, 1991-2005.

País/Província	Prevalência por mil nascidos vivos		Percentual de redução	Razão de prevalência e/ou (IC95%)	p valor	Referência
	Antes	Após				
Estados Unidos *	0,378	0,305	19	0,81 (0,75-0,87)	-	Honein et al. (13)
Estados Unidos ** (anencefalia)	0,184	0,094	23 (ambos)	-	-	Centers for Disease Control and Prevention (16)
Estados Unidos ** (espinha bífida)	0,249	0,201	23 (ambos)	-	-	Centers for Disease Control and Prevention (16)
Estados Unidos *** (anencefalia)	0,243	0,205	16	0,84 (0,75-0,95)	-	Williams et al. (17)
Estados Unidos *** (espinha bífida)	0,515	0,354	31	0,69 (0,63-0,74)	-	Williams et al. (17)
Canadá/Ontário	1,13	0,58	48	0,52 (0,40-0,67)	< 0,0001	Ray et al. (18)
Canadá/Quebec	1,89	1,28	32	-	< 0,001	De Wals et al. (19)
Canadá/Nova Escócia	2,58	1,17	54	0,46 (0,32-0,66)	< 0,001	Food and Drug Administration (20)
Canadá/Newfoundland	4,36	0,96	78	0,22 (0,14-0,35)	< 0,0001	Liu et al. (14)
Costa Rica #	0,97	0,63	35	-	-	Chen & Rivera ⁽²¹⁾ , Ministerio de la Salud (22)
Chile ##	1,70	1,01	40	0,60 (0,46-0,77)	-	Hertrampf & Cortés (23)
Chile ###	-	-	31	-	< 0,001	Castilla et al. (24)
Chile § (anencefalia)	0,64 e 0,82	0,318	42	0,58 (0,37-0,90)	= 0,01	Lopez-Camelo et al. (25)
Chile § (espinha bífida)	0,932	0,477	51	0,49 (0,34-0,73)	< 0,001	Lopez-Camelo et al. (25)
Austrália §§/Sul	2,00	1,10	45	-	= 0,03	Chan et al. (26)
Austrália §§/Oeste – indígenas	2,55	2,56	0	-	-	Bower et al. (27)
Austrália §§/Oeste – não indígenas	1,79	1,29	30	-	-	Bower et al. (27)

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

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

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

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

Vigilância estabelecida em nove hospitais de Santiago, Chile;

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

§ Treze hospitais;

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

Outra pesquisa realizada pela colaboração Cochrane realizou uma revisão sistemática sobre a suplementação com ácido fólico no período da concepção e a prevenção dos defeitos de tubo neural. Foram analisados quatro estudos de intervenção controlados, envolvendo 6.425 mulheres. Os autores concluíram que o uso do ácido fólico foi eficaz e mostrou um forte efeito protetor, reduzindo de modo significativo a incidência de defeitos do tubo. Recomenda-se que informações sobre ácido fólico deveriam

estar disponíveis para a população nos sistemas de saúde e de educação e que as mães de um filho com este problema deveriam receber suplementação com ácido fólico de modo contínuo (28, 29, 30).

CONCLUSÃO

Este estudo visou demonstrar a importância do uso do ácido fólico na prevenção de malformações fetais, especialmente quando a gestante necessita do uso de anticonvulsivante

para o tratamento de epilepsia. Mesmo discretamente, os resultados encontrados vieram a comprovar que, o ácido fólico tem o seu papel fundamental na prevenção de defeitos no fechamento do tubo neural e que os anticonvulsivos na gestação apresentam possibilidades de malformações fetais.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR, M. J. B.; CAMPOS, A. S.; AGUIAR, R. A. L. P.; LANA, A. M. A.; MAGALHÃES, L. R.; BALBETO, L. T. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, 2003; 79(2): 129-134
2. FERNANDEZ, R. R. ; LARENTIS, D. Z. ; FONTANA, T. ; JAEGER, G. P., MOREIRA, P. B. ; GARCIAS, G. L.. ROTH, M. G. M.. Anencefalia : um estudo epidemiológico de treze anos na cidade de Pelotas. *Ciência Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 2005;10 (1): 185-190.
3. SANTOS, L. M. P.; PEREIRA, M. Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2007; 23 (1): 17-24.
4. BISSON, M. P. Farmácia clínica & atenção farmacêutica. Barueri: Manole, 2007.
5. LORENZATO, R.Z.; CARVALHO, R.C.; DUARTE, G.; SAKAMOTO, A.C.;FILHO, F.M.; NOGUEIRA, A.A.; CUNHA, S.P. Epilepsia e Gravidez: evolução e repercussões. *Rev. Bras. Ginecologia e Obstetricia* . Rio de Janeiro, 2002; 24 (8): 112-118.
6. PENNA, M. L. F. Anencefalia e morte cerebral (neurológica). *PHYSIS: Revista Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 95-106, 2005.
7. CAMARGO, M. Anencefalia e ética. *BIOETHIKOS*, São Paulo, 2007; 1 (2):114-124.
8. OLIVEIRA, C. A. O aborto: vida que morre na fonte. Fortaleza: Secretaria da Cultura e Desporto, 1991.
9. BENUTE, G. R. G.; NOMURA, R. M. Y.; LUCIA, M. C. S. L.; ZUGAIB, M. Interrupção da gestação apos o diagnostico de malformação fetal letal : aspectos emocionais. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Santo André, 2006; 28 (1):10-17.
10. FRANÇA, G. V. de. Direito médico. São Paulo: Fundação BYK, 1994.
11. NETO, F. G.; FILHO, T. H. L. Análise jurídico-teórica da decisão do STF sobre o aborto de feto anencéfalo. In: *Âmbito Jurídico*, Rio Grande, 2012; dez XV (107).
12. MARGOTTO, P. R. Principais malformações cerebrais no recém-nascido. Brasília: [s.n.], 2008.
13. HONEIN, M. A.; PAULOZZI, L. J.; MATHEWS, T. J.; ERICKSON, J. D.; WONG, L. Y. Impact of folic acid fortification of the US food supply on

- the occurrence of neural tube defects. *JAMA*, 2001.
14. LIU, S.; ROY, W.; RANDELL, E.; LONGERICH, L.; O'CONNOR, K. S.; SCOTT, H.; CROWLEY, M.; LAM, A.; PRABHAKARAN, V.; MCCOURT, C. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2004.
15. MABERLY, G. F.; STANLEY, F. J. Mandatory fortification of flour with folic acid: an overdue public health opportunity. The scientific benefit is clear, but translating this into practice requires advocacy. *Med J Aust*, 2005.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly prevalence – United States 1991-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002.
17. WILLIAMS, L. J.; MAI, C. T.; EDMONDS, L. D.; SHAW, G. M.; KIRBY, R. S.; HOBBS, C. A.; SEVER, L. E.; MILLER, L. A.; MEANEY, F. J.; LEVITT, M. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*, 2002.
18. RAY, J. G.; MEIER, C.; VERMEULEN, M. J.; BOSS, S.; WYATT, P. R.; COLE, D. E. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet*, 2002.
19. DE WALS, P.; RUSEN, I. D.; LEE, N. S.; MORIN, P.; NIYONSENGA, T. Trends in prevalence of neural tube defects in Quebec. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003.
20. PERSAD, V. L.; VAN DEN HOF, M. C.; DUBÉ, J. M.; ZIMMER, P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ*, 2002.
21. CHEN, L. T.; RIVERA, M. A. The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutr Rev* 2004; 62 (6 Pt 2): 154-162.
22. Ministerio de Salud. Tendencias de las disrafias del tubo neural en Costa Rica. *Boletín Epidemiológico*, 2002.
23. HERTRAMPE, E.; CORTÉS, F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev* 2004; 62 (6 Pt 2): 125-133.
24. CASTILLA, E. E.; ORIOLI, I. M.; LOPEZ-CAMELO, J. S.; DUTRA, M. G.; NAZER-HERRERA, J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A*, 2003.
25. LOPEZ-CAMELO, J. S.; ORIOLI, I. M.; GRAÇA D. M.; NAZER-HERRERA, J.; RIVERA, N.; OJEDA, M. E.; CANESSA, A.; WETTIG, E.; FONTANNAZ, A. M.; MELLADO, C.; CASTILLA, E. E. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A*, 2005.
26. CHAN, A.; PICKERING, J.; HAAN, E. A.; NETTING, M.; BURFORD, A.;

- JOHNSON, A.; KEANE, R. J. Folate before pregnancy: the impact on women and health professionals of a population-based health promotion campaign in South Australia. *Obstet Gynecol Surv*, 2002.
27. BOWER, C.; EADES, S.; PAYNE, J.; D'ANTOINE, H.; STANLEY, F. Trends in neural tube defects in Western Australia in Indigenous and non-Indigenous populations. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2004.
28. MABERLY, G. F.; STANLEY, F. J. Mandatory fortification of flour with folic acid: an overdue public health opportunity. The scientific benefit is clear, but translating this into practice requires advocacy. *Med J Aust*, 2005.
29. LUMLEY, J.; WATSON, L.; WATSON, M.; BOWER, C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1998.
30. NAKAMURA, M. U.; JUNIOR, L. K.. PASQUALE, M. Uso de fármacos na gravidez: benefício e custo. *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia*, São Paulo, 2008; 30 (1).