

**Efeitos da suplementação do ácido fólico na audição de idosos.
Um estudo randomizado e controlado**

Este estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, envolvendo 728 idosos, mostrou uma lentificação no declínio da audição para as frequências da fala associada à idade com a suplementação de ácido fólico (800 µg diários durante 3 anos) em uma população de um país sem fortificação dos alimentos com ácido fólico.

Fármaco em estudo: ácido fólico

Autoria: DURGA, J.; VERHOEF, P.; ANTEUNIS, LJC. et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*, n.146, p.1-9, 2007.

Resumo

Introdução

Prejuízo auditivo do tipo sensorineural, a perda auditiva associada à idade pode decorrer de processos presentes ao longo da vida e de fatores que se alteram com a idade, como as concentrações plasmáticas totais de homocisteína. Neste aspecto, reconhece-se a importância do folato como determinante das concentrações plasmáticas totais de homocisteína, verificando-se diminuição de seus níveis em cerca de 25% com a suplementação de ácido fólico.

Uma pesquisa recente focou-se na ligação entre o metabolismo do folato e a perda da audição sensorineural. Dois estudos examinaram a ligação entre folato e a perda auditiva relacionada à idade. O primeiro estudo epidemiológico encontrou que altas concentrações de folato eritrocitário ($r = -0,3$; $p = 0,01$) e folato sérico ($r = -0,36$; $p = 0,01$) associavam-se com limiares auditivos menores e, assim, com melhor audição em 55 mulheres com perda auditiva relacionada à idade. Os autores justificam os resultados incluindo a função da diminuição da homocisteína relacionada ao folato no metabolismo celular ou nos sistemas nervoso e vascular. Entretanto, a associação das concentrações aumentadas de folato com a melhor audição não foi confirmada em um segundo estudo epidemiológico com 91 pacientes com suspeita de perda auditiva relacionada à idade.

O presente estudo avalia se a suplementação oral diária de ácido fólico (800 microg), durante 3 anos, melhorou os limiares auditivos em comparação ao placebo. Para isto participaram 728 idosos com perda auditiva relacionada à idade, recrutados dentre homens e mulheres pós-menopausa da província de Gelderland, Holanda, com idade entre 50 a 70 anos, participantes do estudo *Folic Acid and Carotid Intima-Media*. Foram selecionados participantes para os quais se esperavam benefícios decorrentes do efeito redutor da homocisteína pelo ácido fólico. Excluíram-se: (1) participantes com níveis plasmáticos totais de homocisteína inferiores a 13 micromol/L ou superiores a 26 micromol/L; (2) participantes com concentrações elevadas de homocisteína possivelmente decorrentes de fatores outros que concentrações subótimas de folato, incluindo concentração sérica de vitamina B12 inferior a 200 pmol/L, diagnóstico relatado pelo participante de doença renal ou tireoideana e uso de medicamentos que influenciam o metabolismo do folato; (3) participantes com diagnóstico relatado de doença ou câncer terminal; (4) participantes que registraram uso de suplementos de vitamina B ou medicamentos que possam influenciar a progressão aterosclerótica; e (5) participantes com problemas auditivos não relacionados à idade (disfunção de ouvido médio e perda auditiva unilateral). Para finalizar, exigiu-se aderência relatada pelos participantes de 80% ou mais durante um período de *run-in* com placebo de 6 semanas.

Os participantes foram alocados randomicamente para receber ácido fólico (800 microg/dia) ou placebo em estudo duplo-cego, não se identificando diferenças significativas entre os dois grupos

ao final do estudo quanto à proporção de participantes ($p = 0,26$). Foram realizadas medidas audiométricas dos participantes.

Considerando-se que concentrações elevadas de homocisteína plasmática total podem ser decorrentes de níveis sanguíneos baixos de vitaminas B envolvidas no metabolismo de um carbono, sozinho ou em combinação com polimorfismos genéticos, mediram-se estes determinantes de concentrações de homocisteína plasmática total no sangue venoso. Foram aferidos folato sérico, folato eritrocitário, concentrações séricas de vitaminas B12 e B6, níveis séricos de creatinina e lípidos, assim como o genótipo MTHFR C677T. Foram aplicados questionários com informações concernentes à história médica, uso de medicamentos, tabagismo e ingestão de alimentos que contribuem para no mínimo 80% da ingestão média de folatos.

Dentre os participantes, 2% não retornaram para a avaliação audiométrica após 3 anos e 5 participantes pararam seu tratamento prematuramente. A proporção destes participantes não diferiu entre os grupos e a aderência ao estudo foi alta (99% das cápsulas foram consumidas).

O limiar auditivo mediano inicial para frequências baixas foi de 11.7-dB, nível similar ao limiar auditivo médio padrão ISO para participantes com 60 anos de idade. O limiar auditivo mediano para altas frequências (34.2-dB) foi maior que a média padronizada ISO (nível auditivo 29.7-dB).

As concentrações plasmáticas totais iniciais de homocisteína foram menores que as verificadas no rastreamento. Durante este estudo, a fortificação dos alimentos com ácido fólico era proibida na Holanda, assim, os níveis de folato de base foram aproximadamente metade daqueles encontrados na população norte-americana. Comparado ao placebo, a suplementação de ácido fólico aumentou as concentrações de folato sérico em 573% e diminuiu as concentrações de homocisteína plasmática total em 26% após 3 anos.

Os limiares auditivos sofreram aumento significativo em ambos os grupos. No grupo ácido fólico o limiar auditivo mediano foi de 12.5-dB para frequências baixas e de 40.0-dB para frequências altas. No grupo placebo o limiar auditivo mediano foi de 13.3-dB e 40.0-dB, respectivamente. A taxa anual de declínio na audição para frequências altas (1.6 dB) no grupo placebo foi levemente maior que a estimada a partir de outros estudos populacionais (aproximadamente 1.1 dB).

Os aumentos no limiar auditivo para frequências baixas foram de 1.0 dB (CI, 0.6 a 1.4 dB) no grupo ácido fólico e de 1.7 dB (CI, 1.3 a 2.1 dB) no grupo placebo, para uma diferença média de -0.7 dB (CI, -1.2 a -0.1 dB), com $p = 0.020$. O tratamento com ácido fólico não afetou o declínio na audição para frequências altas. Estes resultados não se alteraram ao se excluir os 16 participantes perdidos no seguimento e os 54 participantes com um limiar auditivo acima do medido pelo audiômetro do estudo (diferença média dos limiares auditivos nas frequências baixas, -0.8 dB (CI: -1.3 a -0.3 dB). Ao se restringir a análise aos participantes com um limiar auditivo acima do medido pelo audiômetro do estudo, no início ou término do estudo, detectou-se uma melhora nos níveis auditivos devido à suplementação de ácido fólico (diferença média de limiares auditivos nas frequências baixas de 1.5 dB (CI, -1.4 a 4.4 dB). Por fim, não se detectou uma tendência em reduzir o limiar através das frequências individuais.

Em relação ao genótipo MTHFR C677T a diferença média entre os grupos nos limiares auditivos das frequências baixas foi de -1.5 dB (CI, -2,8 a -0,2) nos participantes MTHFR 677TT; -0.7 dB (CI, -1,5 a 0,1) nos participantes MTHFR 677CT e -0.3 dB (CI, -1,2 a 0,6) nos participantes MTHFR 677CC ($p = 0,171$ para interação). O efeito do tratamento com ácido fólico pronunciou-se nos participantes com concentrações de folato sérico inicial inferior a mediana (concentração de folato sérico mediano menor que 11,8 nmol/L). Nestes participantes a diferença média entre os grupos de tratamento nos limiares auditivos de frequências baixas foi de -1.1 dB (CI, -1,8 a -0,3) comparado com -0.2 dB (CI, -1,0 a 0,6) entre participantes com concentrações séricas iniciais de folato de 11,8 nmol/L ou mais ($p = 0,117$ para interação). Estes resultados não se alteraram quando o folato foi modelado como uma variável contínua.

Uma variação biológica maior associada com limiares auditivos de frequências altas comparada com aquelas de frequências baixas pode explicar porque um potencial efeito benéfico do ácido fólico não poderia ser detectado no intervalo de frequência alta. Assim, poder-se-ia ter recrutado neste estudo mais participantes ou estendido a duração do estudo para detectar um efeito da suplementação do ácido fólico. Ainda, perda auditiva relacionada à idade inicialmente afeta a

audição de altas freqüências, estendendo-se lentamente para freqüências menores; com isso, a perda correspondente de células sensoriais ocorre mais precocemente nas freqüências altas que nas menores. Assim, o achado de um efeito nas freqüências auditivas baixas pode decorrer do fato da perda auditiva das altas freqüências ocorrer antes e já se ter estabelecido, de maneira que o ácido fólico poderia somente prevenir ou confinar o dano das células sensoriais nas freqüências menores. Se este for de fato o caso, então, estudos similares deveriam ser repetidos em pessoas mais jovens para determinar se a suplementação do ácido fólico afeta todas as freqüências.

A diferença observada na taxa anual de declínio na audição para freqüências baixas e altas pode estar relacionada ao fato dos participantes selecionados neste estudo denotarem concentrações plasmáticas totais elevadas de homocisteína.

Neste estudo, sugere-se que participantes com folato de base baixo denotam um efeito terapêutico mais forte. Conseqüentemente, o efeito do ácido fólico nos limiares auditivos pode ser mais fraco em pessoas com status de folato melhor.

Este estudo foi o primeiro a mostrar um efeito benéfico em longo prazo da suplementação de ácido fólico nos limiares auditivos.

Exemplificação da fórmula

Ácido fólico – cápsula	
Ácido fólico.....	800 mcg
Excipiente qsp.....	1 cápsula
Mande.....cápsulas.	
Posologia: 1 cápsula ao dia ou a critério médico.	

A exemplificação de formulação contida neste artigo é apresentada como sugestão, podendo ser modificada a critério médico.

Farmacologia resumida

Fármaco	Ácido fólico
Classe Terapêutica	<ul style="list-style-type: none"> • Suplemento nutricional vitamínico • Antianêmico.
Indicações Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiência de ácido fólico (profilaxia e tratamento): é indicado para prevenção e tratamento de estados de deficiência desta vitamina. Esta deficiência pode ocorrer por nutrição inadequada ou má-absorção intestinal; a deficiência de ácido fólico pode levar à anemia megaloblástica e macrocítica, além de glossite; • Profilaxia e tratamento de anemias megaloblásticas devidas à deficiência de folatos; • Diagnóstico de deficiência de folatos; • A necessidade pode aumentar em casos de: anemia hemolítica, hemodiálise crônica, lactentes de baixo peso ao nascer ou mães com deficiência de folatos; • Síndrome de má absorção associada com doenças do trato hepatobiliar ou do intestino delgado; • Preventivo de falhas do fechamento do tubo neural.
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos (uso por longo período), anticonvulsivantes hidantóinicos, carbamazepina, estrogênios e contraceptivos orais: o uso destes fármacos pode resultar em uma deficiência de ácido fólico, sendo assim, necessária uma suplementação com o fármaco. • Antibióticos: o uso de antibióticos pode interferir com os métodos de determinação de ácido fólico no soro e nos eritrócitos. • Metotrexato, pirimetamina e triantereno: estes fármacos atuam como antagonistas de folatos, por inibição da enzima

	<p>diidrofolato redutase. Uma suplementação de ácido fólico é necessária.</p>
<p>Reações Adversas Principais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilização alérgica (febre, exantema): raro. • Possível alteração da cor da urina, que se torna amarela: mais freqüente. • Pode ocorrer toxicidade com função renal normal: raro.
<p>Precauções de Uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Devido a pouca freqüência com que ocorrem deficiências de uma só vitamina B, normalmente são administradas associações. • A administração parenteral só é indicada quando não é aceitável a administração oral • As necessidades de ácido fólico são maiores na gravidez e no período de lactação. • O ácido fólico deve ser administrado com extremo cuidado em pacientes com anemia não diagnosticada, uma vez que pode ocultar o diagnóstico de anemia perniciosa pelo alívio das manifestações hematológicas da enfermidade enquanto permite a progressão de complicações neurológicas, o que pode resultar em dano grave do sistema nervoso quando o diagnóstico correto é realizado. Doses adequadas de vitamina B12 podem prevenir, suspender ou melhorar as alterações neurológicas causadas pela anemia perniciosa.

Referências

1. Martindale; The Complete Drug Reference; 33a edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. Mosby's. Drug Consult Ô. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; Drug Information for the Health Care Professional (USP DI); 20a edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10a edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Farmacologia; 5a edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

Artigo Técnico Geriatria é parte integrante do **SAP**[®], produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.