



A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural

Lilian de Paiva Rodrigues Hsu¹

Descritores

Folato; Tubo neural; Polimorfismo genético; Anomalias congênitas; Gestação

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A suplementação periconcepcional com vitamina B9 ou folato é considerada medida efetiva para diminuir a ocorrência e a recorrência de defeitos do tubo neural (DTNs). É recomendada para todas as mulheres que planejam gravidez ou que possam engravidar. O ácido fólico necessita passar por processos enzimáticos necessários à metabolização para a sua forma ativa L-5-metiltetrahydrofolato (L-metilfolato, 5-MTHF) envolvida nos processos biológicos e que circula no plasma. A enzima metileno-tetrahydrofolato redutase (MTHFR) é de fundamental importância para fornecer 5-MTHF, forma biologicamente ativa. A presença de polimorfismo do gene da MTHF-redutase promove menor atividade enzimática e menor produção de L-metilfolato.

O L-metilfolato, por se tratar da forma ativa da vitamina, não necessita de metabolização. Pode ser utilizado, com boa eficácia, para a prevenção de defeitos do tubo neural (DTNs) em mulheres sabidamente portadoras de polimorfismo,⁽¹⁾ bem como naquelas que desconhecem essa condição, quando comparado às demais formas de folato e ácido fólico.

A recomendação quanto à ingestão diária adequada de folato para todas as mulheres em idade fértil, a fim de reduzir o risco de defeitos congênitos do tubo neural, teve início na década de 1990, sob orientação do Serviço de Saúde Pública americano, após estudos relacionarem o aumento das concentrações de homocisteína à presença dessas malformações congênitas. A incidência dos DTNs está em torno de 1:1.000 nascimentos. A anencefalia e a espinha bífida têm prevalência semelhante, representando 95% dos casos, enquanto a encefalocele é responsável por 5% dos DTNs.⁽²⁾

Atualmente, a suplementação periconcepcional com folato é universalmente aceita por diminuir a ocorrência e a recorrência de defeitos abertos do tubo neural.⁽³⁻⁵⁾ É recomendada para todas as mulheres durante a menacme, incluindo as que planejam gravidez e aquelas que não fazem uso de métodos contraceptivos.⁽⁴⁾ Essa ampla recomendação baseia-se no grande número de gestações não planejadas⁽⁵⁾ e no fato de o fechamento do tubo neural acontecer antes que muitas mulheres tenham a confirmação diagnóstica da sua gestação.

A orientação pré-concepcional sobre a necessidade e a importância da suplementação deve ser abordada durante a consulta médica, pois muitas mulheres desconhecem essa recomendação ou não a seguem pelo custo ou inconveniência.^(6,7)

O folato, ou vitamina B9, faz parte do grupo de vitaminas essenciais. O folato alimentar é um nutriente natural e pode ser encontrado em folhas verdes, legumes, gema de ovo, fígado, leite e frutas cítricas. O ácido fólico é um suplemento dietético, sintético e hidrossolúvel presente em alimentos enriquecidos artificialmente e em suplementos vitamínicos.⁽⁸⁾

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da Resolução RDC nº 344,⁽⁹⁾ estabeleceu a fortificação de farinhas de trigo e de milho e seus subprodutos com ácido fólico, devendo cada 100 g do produto fornecer uma quantidade mínima de 150 mcg da vitamina.

O folato e o ácido fólico devem passar por processos enzimáticos necessários à metabolização para a forma ativa L-5-metiltetrahydrofolato (L-metilfolato, 5-MTHF), que circula no plasma e está envolvida nos processos biológicos.

O metabolismo se inicia com a conversão do ácido fólico em dihydrofolato (DHF) e, a seguir, em tetrahydrofolato (THF), reações catalisadas pela enzima DHF redutase (DHFR). O THF, sob ação da enzima metileno-tetrahydrofolato redutase (MTHFR), é, então, convertido em



A suplementação periconcepcional de ácido fólico protege contra anomalias estruturais fetais, incluindo DTNs.

5-MTHF, forma biologicamente ativa.⁽¹⁰⁾ Esse processo é fundamental para fornecer 5-MTHF para as reações de transferência de carbonos, necessárias para a síntese de purina e pirimidina durante a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e de ácido ribonucleico (RNA), para a metilação do DNA e para regular o metabolismo da homocisteína.

A deficiência de folato pode ser observada em situações em que há ingestão alimentar insuficiente, dificuldade de absorção e aumento da necessidade, da excreção e da destruição. O erro alimentar responde pela baixa ingestão de folato, condição também comum na população idosa, nos adolescentes e nos usuários de drogas. Mulheres e crianças são os grupos mais vulneráveis para a deficiência dessa vitamina. Durante a gestação, há aumento da demanda de folato, e sua deficiência pode levar a defeitos graves na formação do tubo neural.

Alguns fármacos interferem na síntese de DNA⁽¹¹⁾ por interferirem na absorção, metabolização e utilização do folato no organismo. A principal droga antagonista do folato é o metotrexato, que atua como potente inibidor da DHFR. A inibição dessa enzima leva a defeitos de metilação que comprometem a síntese de DNA, acarretando eritropoiese ineficaz. Outros inibidores dessa enzima são a pentamidina, a trimetoprima, o triantereno e a pirimetamina. Os anticonvulsivantes, tais como fenitoína, fenobarbital e primidona, competem com o folato por receptores intestinais, cerebrais e de outras superfícies celulares, estando associados ao desenvolvimento de macrocitose

em até 40% dos usuários. A sulfasalazina provoca diminuição na absorção de folato.

O uso excessivo de álcool frequentemente torna os usuários deficientes em folato, tendo em vista que o álcool interfere no seu metabolismo.

Outras condições médicas ou cirúrgicas associadas à má absorção incluem doença inflamatória intestinal, cirurgia bariátrica, ressecção intestinal importante ou circulação extracorpórea; condições menos comuns incluem doença celíaca documentada, doença hepática significativa e insuficiência renal que requer diálise.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

O polimorfismo de um único nucleotídeo 677CT (rs1801133) no gene que codifica a MTHFR diminui a atividade dessa enzima, o que reduz as concentrações de 5-MTHF, composto biologicamente ativo. A causa mais importante de hiper-homocisteinemia e/ou falta de metionina é o polimorfismo do gene da MTHF-redutase (MTHFR). A mutação MTHFR: c.677C>T foi identificada e resulta em uma variante termolábil (Ala225Val) da enzi-

ma MTHFR, com redução de 40% em sua atividade de CT (heterozigoto) e com atividade muito baixa (redução de 70%) das formas TT (homozigoto). A vitamina B12 é um cofator da enzima MTHFR.⁽¹²⁾ A relação entre os diferentes genótipos do polimorfismo rs1801133 e as concentrações plasmáticas de folato foi avaliada em metanálise que envolveu 38 estudos clínicos. Os resultados mostraram que concentrações de folato eram maiores nas mulheres geneticamente normais, portadoras do genótipo CC, do que naquelas portadoras do polimorfismo, heterozigóticas (CT) e homozigóticas (TT), e nas últimas apresentavam menores concentrações de folato. Portanto, as concentrações sanguíneas dependem dessa variante genética.⁽¹¹⁾

A prevalência do genótipo MTHFR 677TT foi demonstrada em estudo realizado na cidade de São Paulo, com 58,1% da amostra sendo composta por mulheres.⁽¹³⁾ A frequência para cada um dos genótipos foi de CC = 46%, CT = 42,7% e TT = 11,3%. No Brasil, a heterozigose ocorre em quase 50% da população. Na Europa, cerca de 10% a 12% da população apresenta essa mutação em homozigose, enquanto cerca de 40% são heterozigotos.

A menor atividade da enzima MTHFR reduz a produção de 5-MTHF e, conseqüentemente, aumenta a homocisteína plasmática associada ao atraso no fechamento do tubo neural. Quando a gestante é homozigota para essa mutação, o risco de DTN é duas vezes maior; nos casos em que a grávida e o feto são homozigotos, o risco de DTN aumenta seis a sete vezes. Já os heterozigotos têm um discreto aumento do risco da malformação.⁽¹⁴⁾ Por outro lado, a atividade reduzida de MTHFR também pode limitar a quantidade de S-adenosilmetionina disponível para reações críticas de metilação, prejudicando a proliferação de células no local do fechamento do tubo neural.

O conjunto de evidências científicas atuais reafirma a eficácia da suplementação com folato, bem como da fortificação alimentar, para diminuir a ocorrência e a recorrência de DTN.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Metanálise⁽⁷⁾ mostrou efeito protetor da suplementação diária de folato isoladamente ou em combinação com outras vitaminas e minerais na prevenção de DTN em comparação a nenhuma intervenção/placebo ou vitaminas e minerais sem ácido fólico [razão de risco (RR): 0,31, intervalo de confiança de 95% (IC): 0,17 a 0,58].

A biodisponibilidade do folato depende da sua fonte e sua apresentação, sendo de 50% para o folato alimentar e de 85% para o suplemento na sua forma sintética. O L-metilfolato apresenta maior biodisponibilidade quando comparado às demais formas de folato e ácido fólico, o que se justifica por se tratar da forma ativa da vitamina e não necessitando de metabolização que envolva ação efetiva da enzima MTHFR.⁽¹⁶⁾ Dessa forma, pode ser utilizado, com boa eficácia, para a prevenção de DTN em mulheres sabidamente portadoras de polimorfismo,⁽¹¹⁾ bem como naquelas que desconhecem essa condição.

O L-metilfolato não sofre interação com fármacos que inibem a ação da DHFR e não interfere no ciclo folato-vi-

tamina B12, o que impede que a anemia decorrente da deficiência de cobalamina seja subestimada.⁽¹⁷⁾

A biodisponibilidade de diferentes formas orais de suplementação de folato em população saudável foi objetivo de metanálise. A revisão destacou o 5-MTHF como sendo mais biodisponível.⁽¹⁸⁾ Estudo experimental comparou a farmacocinética do L-metilfolato com o ácido fólico. A biodisponibilidade de 5-MTHF no plasma se mostrou 10 vezes superior à da apresentada pelo ácido fólico (1.123,9 ng/mL/h versus 114,7 ng/mL/h).⁽¹⁹⁾

Toda mulher em idade fértil, sem fatores de risco para DTN, que planeja engravidar, ou toda mulher sem uso de método contraceptivo, deve ser suplementada⁽²⁰⁾ com 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico sintético no período periconcepcional, com início, no mínimo, 30 dias antes da provável concepção, estendendo-se até o final do primeiro trimestre de gestação.⁽²¹⁾

Nas mulheres com fatores de risco, entre eles história prévia de gestação acometida por DTN, *diabetes mellitus* prévio à gestação, uso de antagonistas dos folatos, como em casos de uso de anticonvulsivantes,⁽²²⁾ obesidade com índice de massa corporal (IMC) > 35 kg/m², polimorfismo genético da MTHFR, síndromes de má absorção (doença celíaca, doença de Crohn, cirurgias bariátricas, retocolite ulcerativa, entre outras), a dose recomendada é de 4.000 µg por dia (4,0 mg).

Baseado nas diferenças de biodisponibilidade, o *Food and Nutrition Board* (FNB) norte-americano desenvolveu o conceito de DFEs (*Dietary Folate Equivalents*) ou equivalentes de folato alimentar. Definiu os DFEs da seguinte forma:⁽²³⁾ 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 vez mais biodisponível. Dessa forma, 600 mcg de folato expressos como DFEs equivalem a 355 mcg de ácido fólico sintético. A Instrução Normativa⁽²⁴⁾ da Anvisa atualizou a regulamentação sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) dos nutrientes. A orientação da IDR quanto ao ácido fólico para gestantes é de 355-363 mcg ou 600-605 mcg de DFE.

CONCLUSÃO

A suplementação periconcepcional de folato protege contra anomalias estruturais fetais, incluindo DTNs. Mulheres em idade reprodutiva, portadoras ou não de polimorfismo genético nos genes que regulam o metabolismo do folato, podem se beneficiar da suplementação com L-metilfolato, forma ativa do ácido fólico. A suplementação deve ser iniciada ao menos 30 dias antes da provável concepção e mantida até o final do primeiro trimestre da gestação.

REFERÊNCIAS

- 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. doi: 10.1093/ajcn/79.3.473
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Guia prático de condutas – Recomendação sobre a suplementação periconcepcional de ácido fólico na prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural (anencefalia e outros defeitos abertos do tubo neural). Rio de Janeiro: Febrasgo; 2012.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-9. doi: 10.1001/jama.2016.19438
- Mariani Neto C. Prevenção de defeitos abertos do tubo neural (DTN). São Paulo: Febrasgo; 2018. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 3).
- De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptual oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
- Youngblood ME, Williamson R, Bell KN, Johnson Q, Kancharla V, Oakley GP Jr. 2012 Update on global prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(10):658-63. doi: 10.1002/bdra.23166
- Mills JL. Strategies for preventing folate-related neural tube defects: supplements, fortified foods, or both? *JAMA*. 2017;317(2):144-5. doi: 10.1001/jama.2016.19894
- Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA. Common congenital anomalies: environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016;108(3):274-86. doi: 10.1002/bdrc.21138
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para fortificação das farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico. *Diário Oficial da União*. 2002 dez. 18.
- Vannucchi H, Monteiro TH. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: ácido fólico [Internet]. São Paulo: ILSI Brasil; 2010 [citado 2020 Mar 11]. Disponível em: <https://ilsil.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/10-A%CC%81cido-Fo%CC%81lico.pdf>
- Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, Marchetta CM, Mulinare J, Mersereau P, et al. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1286-94. doi: 10.3945/ajcn.114.099994
- Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidy F. Prevention of neural-tube defects with periconceptual folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab*. 2011;58(4):263-71. doi: 10.1159/000330776
- Steluti J, Carvalho AM, Carioca AAF, Miranda A, Gattás GJF, Fisberg RM, et al. Genetic variants involved in one-carbon metabolism: polymorphism frequencies and differences in homocysteine concentrations in the folic acid fortification era. *Nutrients*. 2017;9(6). pii: E539. doi: 10.3390/nu9060539
- Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760-75. doi: 10.3390/nu5114760
- Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(2):190-203. doi: 10.1001/jama.2016.19193
- 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. doi: 10.1093/ajcn/83.4.842
- 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. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071114
- Bayes J, Agrawal N, Schloss J. The bioavailability of various oral forms of folate supplementation in healthy populations and animal models: a systematic review. *J Altern Complement Med*. 2019;25(2):169-80. doi: 10.1089/acm.2018.0086
- 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.
- ACOG Practice Bulletin No. 201: pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e228-48. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960
- Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A, et al. 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. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30230-9
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608-14. doi: 10.1056/NEJM200011303432204
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization [Internet]. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation Bangkok, Thailand. Rome: FAO/WHO; 2001 [cited 2020 Mar 16]. Available from: <http://www.fao.org/3/a-y2809e.pdf>
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2018 jul. 27 [citado 2020 Mar 16]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/IN_28_2018_.pdf/84235aa6-978d-4240-bc02-1080a0d2cbfd



O conjunto de evidências científicas atuais reafirma a eficácia da suplementação com ácido fólico, bem como da fortificação alimentar, para diminuir a ocorrência e a recorrência de DTN