

L-METILFOLATO: A EVOLUÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO

Dr. Victor Bunduki - CRM 62918

- Médico obstetra especialista em medicina fetal e ultrassonografia
- Professor livre docente da FMUSP
- Membro da Sociedade Internacional de Medicina e Cirurgia Fetal
- Responsável pela Medicina Fetal do laboratório CDB



Inicialmente, ao escrever sobre o metilfolato, um breve lembrete sobre as formas de defeitos de fechamento do tubo neural fetal (DFTN) que o folato pode prevenir. **A anencefalia é letal e incide em mais ou menos 1 para 1.000 gestações, tem legislação aprovada no sentido de se praticar o aborto legal, com todas as consequências sociais e emocionais que este representa.**

A espinha bífida aberta ou meningocele é malformação gravíssima com hidrocefalia e sequelas neuropsicomotoras na imensa maioria dos indivíduos acometidos (10% de mortalidade pós-natal, paralisia de membros inferiores, hidrocefalia, não controle dos esfíncteres urinários e fecais), sendo alvo inclusive de correções complexas por meio de cirurgia fetal a céu aberto ou endoscópica, sem contudo reverter totalmente este quadro devastador. Sabemos que, ao menos em grande parte, estes defeitos são preveníveis e que a tomada de ácido fólico é o caminho mais eficaz para tanto.

Antes de chegarmos ao assunto desta separata que é o uso de metilfolato para a prevenção dos defeitos do tubo neural fetal (DFTN) devemos conhecer um pouco da história e do contexto em que foram desenvolvidas as estratégias de prevenção destes defeitos. **Chamamos de folato a forma natural corpórea desta vitamina e também, a encontrada nos alimentos. Chamamos de ácido fólico a forma sintetizada. Já de início dizemos então que chamar a forma metilada de metilfolato é correto, pois ela é de fato idêntica à forma natural.**

Já nos anos sessenta do século passado observou-se que à presença de DFTN estava associada à depleção de folatos na gestante. Historicamente, as campanhas

focaram primeiramente nas pacientes com alto risco para apresentar fetos com estes defeitos, identificando os fatores clássicos que são válidos até hoje. A partir daí, os **trabalhos foram demonstrando a eficácia de se dar ácido fólico sintético para as gestantes a fim de prevenir a recorrência dos DFTN em mães que já tinham tido um filho acometido.**

Em seguida, veio a grande observação que se poderia evitar também as primeiras ocorrências dos DFTN em população geral e de baixo risco. Mais tarde, observou-se que a tomada de comprimidos contendo ácido fólico era o meio mais eficaz de se prevenir estes defeitos. Em fase posterior, pela falta de planejamento de grande parte das gestações e também pela dita baixa aderência a tomada de medicamentos optou-se em muitos países, pela suplementação com ácido fólico em farinhas.

Mais recentemente, com a renovação da discussão de qual dose de ácido fólico seria necessária para uma melhor prevenção, felizmente, a meu ver, estamos discutindo que uma dose única para todas as pacientes não seria adequada. **Sabemos que muitas pacientes necessitariam maior quantidade de ácido fólico para se atingir o efeito protetor necessário.** De maneira mais inteligente como veremos a seguir, **talvez necessitassem de outro produto agindo mais adiante na cadeia bioquímica dos folatos, como a forma ativa metilfolato.**

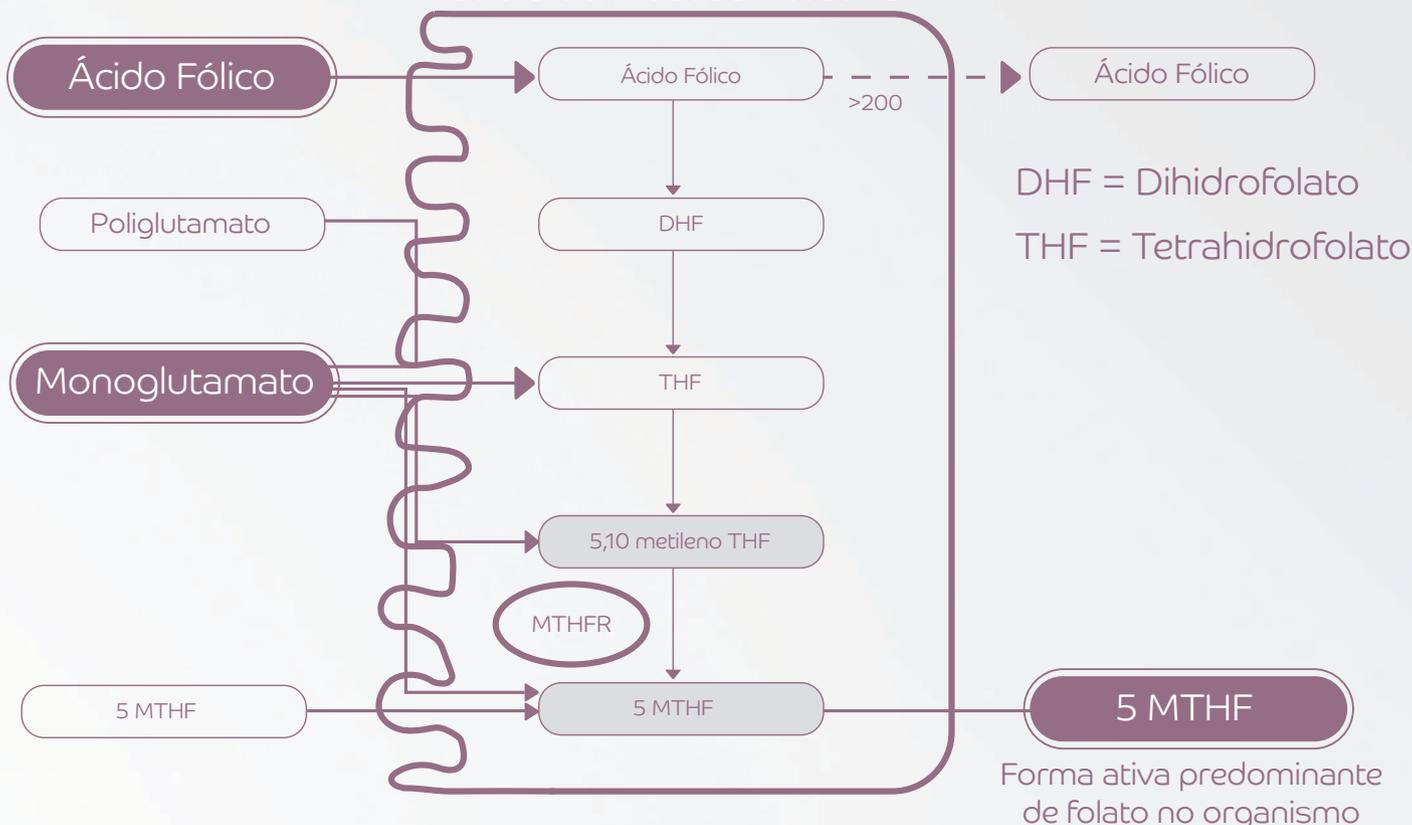
Essa introdução nos mostra que havia uma preocupação com pacientes de maior risco mesmo antes dos conhecimentos genéticos e mutacionais que vamos discutir a seguir. Assim, curiosamente voltamos hoje, depois da descoberta da grande prevalência das mutações e de polimorfismos dos genes que

codificam a tetrahydrofolato redutase e de suas implicações, a uma etapa onde se impõe conhecer os fatores de risco de cada paciente antes de efetivar a estratégia de prevenção, isso quanto a qual produto e de qual dose de suplementação que pretendemos dar.

A forma ativa do folato é a metilada e o metilfolato resulta da redução do tetrahydrofolato para metilfolato. **A causa mais importante, ou pelo menos a mais diretamente implicada, da não chegada do folato a sua forma ativa que é o metilfolato, é o**

polimorfismo do gene que codifica a enzima metiltetrahydrofolato redutase (MTHFR). A deficiência desta enzima resulta no acúmulo de homocisteína (metabolito considerado tóxico). Assim, uma alteração genética completa em sua forma homocigótica ou então parcial, como nas outras formas ditas heterocigóticas (com diferentes mutações possíveis) acabam sendo chamadas de polimorfismos deste gene. Isso ocorre em 5 a 8% das mulheres na sua forma homocigótica e em 25 a 45% das mulheres na sua forma heterocigótica ou polimorfa.

Absorção intestinal de folato Célula de mucosa intestinal



Atualmente, para o benefício de uma boa parte das gestantes e de seus fetos, voltamos a falar de uma grande porcentagem de pacientes que necessitaria de doses mais altas de folato, ou um produto que driblasse a deficiência de transformação do folato

em sua forma ativa metilada. Essa última possibilidade nos parece uma maneira mais inteligente de resolver o problema e isso será conseguido por meio de administração da forma metilada direta também chamada de metilfolato.

Falando do Metilfolato

Sabemos que o metilfolato circula no sangue em sua forma livre ou fracamente ligado à proteínas plasmáticas. O metilfolato (e também sua forma levógira) é o folato mais disponível em plantas, no plasma humano, no sangue total e nas hemácias. **Assim, o metilfolato é a forma predominante do folato obtido pela alimentação.** É também a principal forma de folato circulante no corpo e é o substrato mais importante para o transporte do soro para seu armazenamento em tecidos periféricos. Sabemos que o folato intra-hemácias representa também sua concentração nos tecidos, sendo um bom marcador do estoque de folato do corpo. O metilfolato doa o grupo metil para a homocisteína transformando-a em metionina evitando o acúmulo deletério de homocisteína. **Por outro lado, no sentido de prevenir intoxicações ou sobredoses existe, felizmente, um mecanismo homeostático que impede o acúmulo de folatos intratissulares, mesmo em concentrações plasmáticas muito altas.** O nosso trabalho em 1995, quando dosamos folatos totais e também as formas metiladas em tecidos maternos e fetais, demonstrou que são necessárias doses tissulares normais para a prevenção dos DFTN, havendo uma espécie de deficiência de estocagem de folatos em mães cujos fetos tinha DFTN em comparação com gestantes do grupo controle.

É fato que o metilfolato está associado a uma menor interação com as drogas e os fatores de risco que inibem a folato redutase, inclusive as formas genéticas deletérias. A atividade, a disponibilidade e a sua absorção são comparáveis ao ácido fólico e isto é muito bom. Ainda, e não menos

importante, é que uma dose dita equimolar de metilfolato (**dose em mg de 15 a 20 % maiores que o ácido fólico**) faz igualmente subir os níveis e concentrações de folatos intratissulares e diminuir a homocisteína. Outro dado importante é que o metilfolato atinge níveis séricos altos mais rápido que o ácido fólico, nas primeiras duas horas após administração. O metilfolato também não mascara os sinais hematológicos da deficiência de vitamina B12, ainda que esse fato seja menos importante já que nossas gestantes não estão na idade de apresentar anemia perniciosa, mas vale dizer.

Quanto ao tempo de uso e inferindo o que conhecemos sobre o ácido fólico temos que 0,4 mg de ingesta diária necessitaríamos de 8 a 12 semanas para chegarmos a nível tissular adequado e com 0,8 mg necessitaríamos de mais ou menos 5 semanas. Esse fato é de extrema implicação porque devemos dar a suplementação com antecedência ao início da gestação.

O conceito de antecedência com que deve ser ingerido o folato é muito importante já que deficiência em estoque de folatos nas gestantes cujos fetos são portadores de DFTN está demonstrado e sabemos também que a janela de ação de que dispomos para a prevenção destes defeitos é pequena, já que leva tempo para se obter níveis sanguíneos e principalmente teciduais da vitamina. Dessa maneira, o tempo de tomada deve ser de três meses antes e até o terceiro mês da gestação, com intuito de prevenir DFTN. Observamos pessoas falando em um mês antes pelo menos, mas acreditamos

diante de todos estes conhecimentos que é melhor conseguir mais tempo de uso antes da concepção. Acreditamos, também, que **oferecer diretamente a forma em comprimidos do folato biodisponível diretamente em sua forma ativa é vantajoso, muito especialmente nas pacientes de risco aumentado para ter fetos com DFTN, pois ele dribla a deficiência da folato redutase.**

De posse dos conhecimentos que temos hoje, uma prevenção direcionada para tipos diferentes de pacientes e de situações clínicas seria muito interessante de se obter. Já o estudo genético dos polimorfismos da enzima não são praticáveis de rotina. Sabemos sim que a prevalência das formas polimórficas, com possível acúmulo de homocisteína e depleção de metilfolato, é mais alta do que se imaginava até recentemente.

As outras interações de drogas ou doenças que influenciam no metabolismo do ácido fólico como diabetes, usos de medicamentos, uso de pílulas anticoncepcionais e uso de anti-inflamatórios não hormonais ainda não foram extensivamente estudados quando se fala do metilfolato, mas estas séries seguramente estão em andamento.

Já dados epidemiológicos e observacionais com grandes populações e obtidos de maneira evidentemente científica ainda faltam e devem ser a próxima etapa dos pesquisadores para se demonstrar com grau de evidência científica ótimo o papel o metilfolato administrado para prevenção de anencefalia e espinha bífida aberta fetais.

Em conclusão, o uso de metilfolato com intuito de prevenir defeitos de fechamento do tubo neural fetal nos parece uma alternativa muito interessante diante da complexidade das situações anteriormente expostas.

Leituras complementares

Prinz-Langenohl, Bramswig S, Tobolski O, Smulders YM, Smith DEC, Finglas PM, Pietrzik K 5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677-T polymorphism of methyltetrahydrofolate reductase British Journal of Pharmacology 158:2014-21, 2009

Pietrzik K, Bailey L, Shane B Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate – comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics Clin. Pharmacokinet. 49 (8):535-40, 2010

Czeizel AE, Dudas I, Paput, L and Banhidy F Prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? Ann. Nutr. Metab. 58:263-7, 2011

Greenber JA and Bell, SJ Multivitamin supplementation during pregnancy: Emphasis on folic acid, L-methylfolate Reviews in Obstet. Gynecol. 4(3,4):126-7, 2011

Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? J.Perinat. Med. 41(5):469-83, 2013

Pangilinan F, Molloy AM, Mills JL, Troendle JF, Parle-McDermott A, Kay DM, Browne ML, McGrath EC, Abraham HO, Sutton M, Kirke JL, Caggana PN, Shane B, Scott JM, Brody LC Replication and exploratory analysis of 24 candidate risk polymorphisms for neural tube defects British Medical Council Med Genet 15: 102-9, 2014

Li K, Wahlqvist ML, Li D Nutrition, One-Carbon Metabolism and Neural Tube Defects: A Review Nutrients 8(11): 741-45, 2016

Suplemento vitamínico

ofolato

L-Metilfolato de Cálcio + Vitamina E

O **melhor cuidado** para uma nova vida.

L-Metilfolato é a forma ativa do ácido fólico¹

Formulação exclusiva

L-Metilfolato de Cálcio

(355mcg de ácido fólico)

+

Vitamina E - **10 mg** (100% da IDR)

Caixa com
30 comprimidos



Tamanho real
do comprimido

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 97 99 900

Material Técnico-científico destinado exclusivamente ao profissional de saúde. Proibida a reprodução total e/ou parcial e a distribuição a outros públicos. Referências bibliográficas: 1. Greenberg JA, et al. Multivitamin supplementation during pregnancy: emphasis on folic acid and L-Methylfolate. Rev Obstet Gynecol. 2011;4(3-4):126-7. 2. Barnabé A, et al. Folate, vitamin B12 and Homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. Nutr J. 2015;14:19. DEZ./2017.

 Mantecorp
Farmasa

Suplemento vitamínico

ofolato

L-Metilfolato de Cálcio + Vitamina E

As opiniões emitidas neste material são de responsabilidade dos autores. A Mantecorp-Farmasa não se responsabiliza pelo conteúdo técnico-científico deste material.