



Metilfolato *na gestação*

Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
CRM-SP: 25.734

Dra. Talita Nishikawa
CRM-SP: 156.386

Metilfolato na gestação



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
CRM-SP: 25.734

**Presidente da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia**

Professor titular da Disciplina de Ginecologia da
Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP)



Dra. Talita Nishikawa
CRM-SP: 156.386

Docente da Área Básica de Medicina da Faculdade
das Américas, São Paulo (SP)

Inicialmente, é relevante fazer considerações sobre a terminologia empregada para discutir o papel do folato na nutrição e na biologia reprodutiva. O termo folato é tipicamente usado como um nome genérico para o grupo de compostos química e estruturalmente relacionados ao ácido fólico que, registre-se, é um suplemento dietético, hidrossolúvel e sintético não existente na natureza. O folato, ou vitamina B9, é considerado uma das 13 vitaminas essenciais. Não pode ser sintetizado *de novo* pelo organismo e deve ser obtido por meio de dieta ou suplementação.

Por meio de dieta, pode ser obtido pelo consumo de verduras, legumes, fígado, frutas cítricas e cereais. Entretanto, **independentemente de ser obtido por dieta ou suplementação, tanto o ácido fólico como os folatos precisam ser reduzidos para participar da atividade celular.** Justamente essa metabolização, principalmente a do ácido fólico, tem sido alvo de estudos e questionamentos.¹

Outro aspecto que merece considerações preliminares são as variações genéticas (polimorfismos), comuns no genoma humano, e que, em alguns casos, podem resultar na produção de proteínas com atividade biológica alterada. Vários desses polimorfismos foram identificados nos genes que codificam proteínas envolvidas no

metabolismo do folato, como os processos metabólicos que exigem doações de grupos metílicos e são regulados pela enzima metilenoetetraidrofolato redutase (MTHFR). A prevalência do genótipo MTHFR 677TT varia entre os diferentes grupos étnicos.

Nos Estados Unidos, estima-se que 60% da população é metabolizadora intermediária do folato ou heterozigota para o polimorfismo da enzima MTHFR, enquanto 25% da população é homozigota para essa variante genética.²

Um estudo brasileiro realizado na cidade de São Paulo com 750 indivíduos mostrou frequência de 42,7% para o genótipo CT e de 11,3% para TT.³ Em graus variados, esses polimorfismos prejudicam a conversão do folato em sua forma ativa, o L-metilfolato.

O folato funciona como um tomador ou doador de grupos com um carbono. Pode ser necessário à síntese de purinas e pirimidina. É fundamental para a síntese de DNA e RNA, o que o torna essencial para a divisão celular, especialmente para aquelas células que se dividem rapidamente, como as da medula óssea e as do trato gastrointestinal. Por essa razão, a deficiência de folato

pode cursar com anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de suscetibilidade a infecções e má absorção intestinal, além de incremento das concentrações de homocisteína decorrente de menos disponibilidade de grupamentos metil.⁴

O ácido fólico também é essencial para a síntese de S-adenosilmetionina (SAM), um potente doador de grupamentos metil necessários às reações de metilação que participam da síntese de creatina, fosfatidilcolina, mielina e da metilação do DNA, entre outras.⁵

Metabolismo do ácido fólico

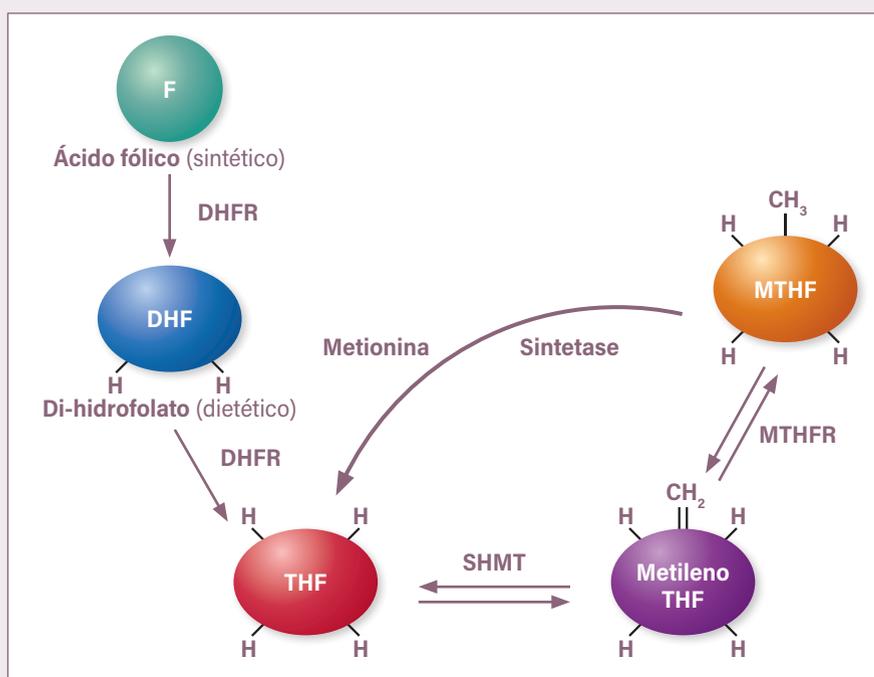
Para tornar-se metabolicamente ativo, o ácido fólico deve, primeiro, ser convertido em di-hidrofolato (DHF) e, em seguida, em tetraidrofolato (THF) por meio de reduções enzimáticas catalisadas pela enzima DHF redutase (DHFR). Essa enzima está presente na mucosa do duodeno e na parte superior do jejuno. É necessária para a metilação do folato reduzido e absorvido por meio da dieta. O THF formado pela ação da DHFR é, em seguida, convertido pela enzima MTHFR em L-5-metil-tetraidrofolato (L-MTHF; L-metilfolato), forma biologicamente ativa que circula no plasma, essencial para a metilação de DNA e a regulação do metabolismo de homocisteína (Figura 1).⁶ Assim, o transporte na circulação aos tecidos ocorre nessa forma de 5-metil-tetraidrofolato.

Embora difundidos na natureza, os folatos não são abundantes em quantidade.

O L-metilfolato é a forma natural predominante de folatos. Testes com sua forma cálcica, o L-MTHF-Ca, mostraram que este possui biodisponibilidade mais consistente e similar ou ligeiramente maior que a do ácido fólico.⁷ L-MTHF-Ca pode ter vantagem adicional sobre o ácido fólico, qual seja, não necessitar de conversão enzimática, diferentemente do ácido fólico que, para se tornar ativo, precisa se converter em L-MTHF. Esse é um processo saturável e a capacidade das células da mucosa intestinal de converter o ácido fólico é limitada.¹

Ademais, 5-metil-THF promove a cessão de um grupo metil à homocisteína (Hci), que é convertida em metionina e, em seguida, em SAM, o principal doador de metil para as células, conforme já mencionado. A metilação da Hci é mediada pela enzima dependente da vitamina B12, a metionina sintase. 5-metil-THF é formado da redução de metileno-THF em uma reação dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, catalisada pela MTHFR.^{5,8-10}

Cabe lembrar que o ácido fólico (pteroilmonoglutamato) é absorvido como tal, enquanto folatos alimentares (derivados de poliglutamato), antes da absorção, são hidrolisados em monoglutamatos por hidrólise da borda escova no intestino. Ambas as formas são absorvidas no



CH₂: metileno;
 CH₃: grupo metil;
 DHF: di-hidrofolato;
 DHFR: di-hidrofolato redutase;
 F: ácido fólico;
 H: hidrogênio;
 SHMT: serina hidroximetiltransferase;
 THF: tetraidrofolato;
 MTHF: metiltetraidrofolato;
 MTHFR: metilnotetraidrofolato redutase.

Figura 1. Formação de L-metilfolato a partir do ácido fólico.⁶

intestino delgado proximal por meio do transportador de folato acoplado a prótons (PCFT), um transportador saturável que transporta folatos oxidados e reduzidos com eficiência similar.¹ Além de compartilhar um mecanismo de transporte comum, a maioria dos folatos e ácido fólico adicionados à dieta compartilha um destino metabólico comum, já que são metabolizados em L-5-MTHF durante sua passagem pela mucosa intestinal (Figura 2).¹

Mister se faz assinalar então que, em meio aquoso, L-MTHF-Ca dissocia-se fácil e completamente nos íons de cálcio e L-MTHF, que, em vista disso, são absorvidos pela corrente sanguínea. Nessa fase, seu destino torna-se indistinguível do de outros folatos naturais absorvidos e metabolizados ou do destino do L-MTHF formado a partir de ácido fólico sintético. Apenas uma forma de folato, qual seja, o L-MTHF, é geralmente encontrada no plasma.¹

Como se vê, em contraste com o ácido fólico, que precisa ser reduzido em duas etapas (catalisadas pela enzima DHFR), antes de se capacitar para ser usado nas reações de metilação do DNA e para regular o metabolismo da homocisteína, L-MTHF pode ser usado diretamente nessas reações, sem qualquer prévia alteração enzimática.

Folatos e gravidez

Por sua vez, a gravidez é um estado de alta demanda metabólica no qual o organismo materno precisa suprir o crescimento e o desenvolvimento do feto, além de manter-se em homeostase e preparar-se para a lactação.¹²

Uma vez que o folato é essencial para a replicação do DNA, além de ser necessário para uma série de reações envolvidas na síntese de aminoácidos, sua demanda aumenta durante a gravidez, em razão do crescimento e do desenvolvimento do feto.⁶ Nesse ponto, pela correlação de risco existente com a deficiência de folato, cabe lembrar as malformações fetais que compreendem os defeitos do tubo neural (DTN).

Trata-se de malformações congênitas comuns que ocorrem quando o tubo neural embrionário, que finalmente forma o cérebro e a medula espinhal, não fecha adequadamente durante as primeiras semanas de desenvolvimento. A anencefalia resulta de um fechamento falho do tubo neural anterior, com ausência dos ossos do crânio e hemisférios cerebral e cerebelar ausentes e rudimentares e tronco cerebral. Espinha bífida refere-se ao de-

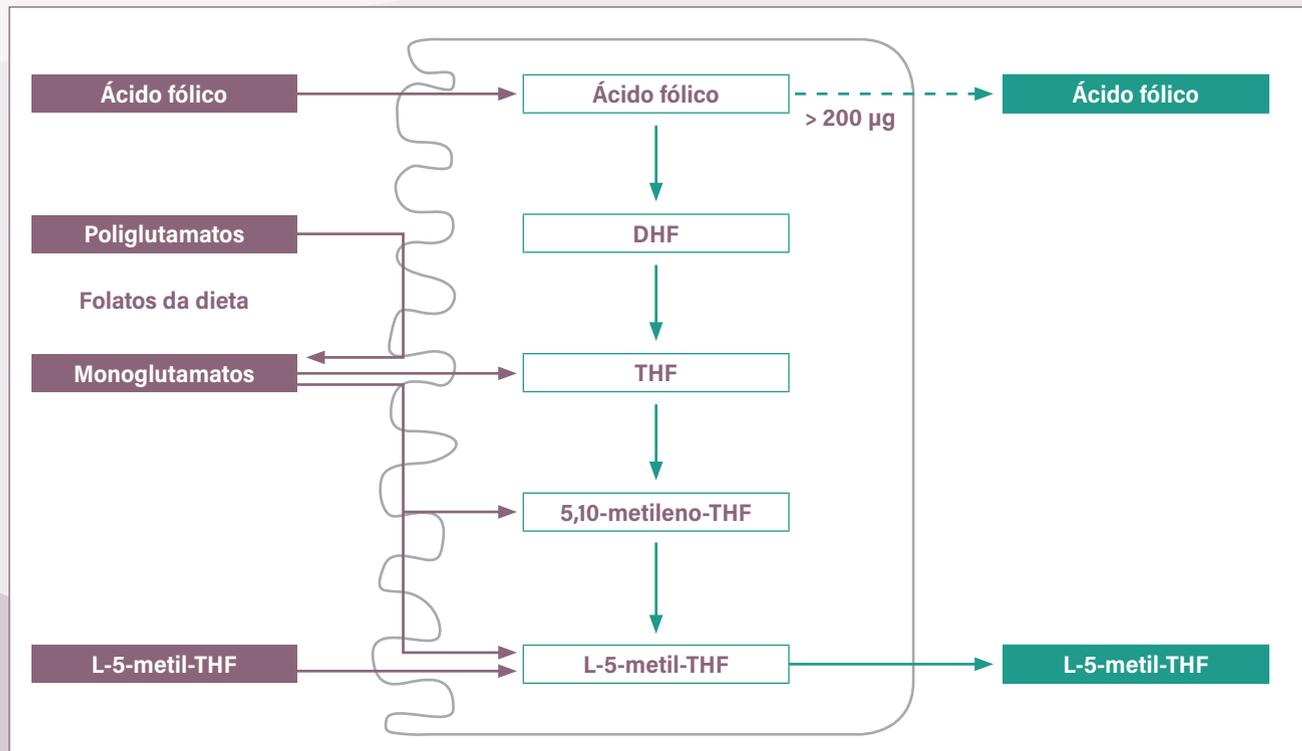


Figura 2. Absorção intestinal de folatos na borda em escova das células da mucosa intestinal. O ácido fólico é reduzido em DHF e, depois, em THF pela DHFR na célula da mucosa. A seguir, é metabolizado via serina hidroximetiltransferase e 5,10-metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) em L-5-MTHF. O consumo excessivo de ácido fólico (> 200 µg) resulta em absorção na sua forma inalterada, enquanto L-MTHF (como L-MTHF-Ca) não precisa ser reduzido pela DHFR, recebendo, portanto, menos influência da interação medicamentosa com os inibidores dessa enzima.¹

envolvimento incompleto e à fusão de um ou mais dos arcos vertebrais com envolvimento associado do tubo neural posterior.

Os DTN estão entre os mais comuns de todos os defeitos congênitos humanos, ainda que sua base etiológica e embriologia permaneçam pouco compreendidas. A deficiência de folato na dieta materna é um fator de risco para DTN.¹³ No entanto, há também um forte componente de suscetibilidade genética e, de igual modo, outros fatores ambientais são suspeitos de existir.¹⁴ DTN afetam aproximadamente 300 mil nascidos vivos em todo o mundo a cada ano e a incidência em diferentes áreas varia de 0,03 a 20 por mil nascimentos.¹⁵

A concentração sérica de folato em jejum é um bom marcador para diagnosticar o estado do folato, mas é afetada pela ingestão recente deste, podendo variar, naturalmente, se a ingestão não for constante. Medir a concentração sérica de folato é particularmente útil como um marcador precoce que mostra depleção de folato ou repleção, qual seja, após mudança alimentar ou suplementação.

O folato sérico é o mais forte determinante negativo das concentrações plasmáticas de homocisteína total (Hci-t) em mulheres grávidas.¹⁶ A concentração de folato no sangue total (folato de hemácias) é um indicador para o armazenamento dele. No entanto, esse marcador demora mais que o folato sérico para atingir um estado de equilíbrio estável após a suplementação com folato (aproximadamente 40 semanas).¹⁷

Uma das suplementações bem estabelecidas durante esse período tem sido a do ácido fólico. Após múltiplos estudos, ficou estabelecido aumento de três vezes e meia das necessidades de folato na gestação, com impacto positivo de 60% a 70% na redução de DNT.¹⁸⁻²⁰

Para tornar-se L-MTH ou, mais simplesmente, L-metilfolato, forma ativa responsável pela metilação do DNA e regulação da homocisteína, o ácido fólico, conforme anteriormente mencionado, deve ser metabolizado em duas etapas, uma delas dependente da enzima MTHFR. Entretanto, polimorfismos de um único nucleotídeo 677CT no gene que codifica a MTHFR reduzem a atividade dessa enzima, o que diminui as concentrações de 5-MTHF, levando ao aumento do ácido fólico não metabolizado e dos níveis de homocisteína, substância tóxica relacionada a eventos cardiovasculares e a eventos adversos que incluem malformações congênitas na gestação.²¹

Estudos demonstram redução de 40% na atividade da enzima MTHFR em indivíduos com genótipo CT (heterozigoto) e atividade mais baixa ainda, cerca de 70% de redução, nas formas TT (homozigoto), propiciando menores concentrações de L-metilfolato nessas populações.²²

Outra preocupação com a metabolização do ácido fólico tem sido sua associação com espectros de autismo. Estudos indicam que o excesso de ácido fólico não metabolizado, quer seja pelo excesso de suplementação de ácido fólico, quer seja pelas alterações do gene MTHFR, tem potencial tóxico na atividade celular, levando a desordens na programação genética e desenvolvimento neuronal, aumentando o risco de desenvolvimento de autismo.²³

As recomendações atuais da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) para a suplementação de ácido fólico englobam todas as mulheres em idade fértil, independentemente de planejarem gestação, com doses de 0,4 a 0,8 mg de ácido fólico ao dia, visto que metade das gestações ocorre sem qualquer planejamento, muitas vezes com pré-natal iniciado tardiamente, perdendo-se o período crítico de suplementação do ácido fólico – Grau de recomendação A.^{24,25}

De outra parte, a Febrasgo também considera a suplementação de ácido fólico na dose de 400 µg/dia a 1 mg/dia na periconcepção e durante as 12 primeiras semanas de gestação. Para prevenir DTN, considera altamente recomendáveis doses muito maiores (4.000 µg/dia) para mulheres diabéticas ou com histórico pessoal/familiar de crianças com DTN. Igualmente, para gestantes em uso de fenitoína, fenobarbital e outros antagonistas dos folatos, deve-se considerar a suplementação de folato 4.000 µg/dia durante toda a gestação.²⁵

Por sua vez, o Ministério da Saúde preconiza administrar ácido fólico pelo menos 30 dias antes da data em que se planeja engravidar e durante toda a gestação para prevenir anemia.²⁶ De outra parte, cabe registrar que a dose de folato preconizada a pacientes submetidos à *bypass* gástrico em Y-de-Roux e à gastrectomia vertical é de 400 µg/dia.²⁷

É razoável questionar a segurança e a eficácia de L-metilfolato de cálcio, já que, até recentemente, apenas o ácido fólico se encontrava disponível nas formulações vitamínicas pré-natais. Porém, estudos sugerem que a suplementação tanto com L-MTH quanto com ácido fólico reduz igualmente as concentrações plasmáticas de homocisteína total em mulheres saudáveis.²⁸

L-MTF tem se mostrado mais eficaz no aumento dos níveis de folato plasmático que o ácido fólico em mulheres com polimorfismo homozigótico ou selvagem 677CT na MTHFR.²⁹ Em contraste com o uso de ácido fólico, mulheres suplementadas com L-metilfolato apresentam aumento significativo dos níveis de hemoglobina no final do segundo trimestre e no parto, diminuindo a incidência de anemia.³⁰

Outros estudos randomizados tiveram o mesmo objetivo. Em delineamento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, um ensaio clínico visou comparar, em 144 mulheres, o potencial de redução da homocisteína plasmática com duas dosagens, 208 e 416 µg/dia, de L-MTHF-Ca e com 400 µg de ácido fólico, durante 24 semanas de suplementação. As concentrações plasmáticas de homocisteína e de folato foram medidas no início e em intervalos de quatro semanas.²⁸ A diminuição de homocisteína plasmática não diferiu significativamente entre os três grupos suplementados. O aumento de folato plasmático no grupo que recebeu 208 µg de L-MTHF-Ca foi significativamente menor do que o observado nos grupos que receberam 400 µg de ácido fólico ou 416 µg de L-MTHF-Ca.

Com a mesma proposta de comparação e os mesmos grupos de estudo, tais autores analisaram o aumento de folato nos eritrócitos ao longo do tempo. Puderam constatar que o grupo que recebeu 416 µg de L-MTHF-Ca/dia teve incremento de folato nos eritrócitos significativamente maior que os grupos que receberam 400 µg de ácido fólico/dia ou 208 µg de L-MTHF-Ca/dia.³¹

Com base nesses dois estudos, os autores concluíram que **a administração de L-MTHF-Ca é mais eficaz do que a suplementação de ácido fólico na melhora do status do folato e, portanto, L-MTHF-Ca pode ser uma alternativa eficiente e segura ao ácido fólico.**^{28,31}

Ao considerar a alta prevalência desses polimorfismos genéticos e a importância do aporte vitamínico adequado na gestação, a suplementação com L-MTH-Ca tem sido apontada como uma boa alternativa para a suplementação de ácido fólico, uma vez que este se dissocia, imediatamente, em cálcio e L-MTHF no trato gastrointestinal, fornecendo a forma biologicamente ativa do folato, sem liberar a forma não metabolizada do ácido fólico.⁶

Outra vantagem associada à administração de L-MTHF-Ca é o não mascaramento da deficiência de vitamina B12 e um menor potencial de interação com medicamentos inibidores de DHFR. Há,

complementarmente, evidências convincentes de que a deficiência de vitamina B12 ocorre com frequência durante a gravidez. De outra parte, ao que tudo indica, esta hipovitaminose pode acarretar danos à saúde fetal e à de recém-nascidos, a exemplo das demonstrações existentes de efeitos prejudiciais da deficiência grave de vitamina B12 no cérebro infantil em desenvolvimento.^{32,33}

Adicionalmente, como a DHFR não é necessária para o metabolismo do L-MTHF-Ca, sua administração se associa a potencial reduzido de interação com medicamentos inibidores da DHFR. **Ademais, ainda que não pertinente no contexto da presente discussão, vale registrar que o L-MTHF-Ca apresenta efeitos benéficos em relação à redução de câncer, da depressão e do comprometimento cognitivo relacionados ao ácido fólico não metabolizado.**³⁴

Embora estudos adicionais sejam necessários para definir melhor o momento preciso, a dosagem e a formulação, dados existentes sugerem que **L-metilfolato de cálcio pode ser uma boa alternativa para a suplementação de ácido fólico na prevenção de malformações fetais, como os DTN, e na redução de riscos cardiovasculares. L-metilfolato traria benefícios adicionais, em especial para indivíduos com polimorfismo genético para a enzima MTHFR, prevalente em cerca de 60% da população.**

Aspectos relevantes

- O ácido fólico não ocorre naturalmente no organismo humano. No entanto, para tornar-se metabolicamente ativo, requer ativação por redução antes de atuar como uma coenzima em reações de transferência de carbono. L-MTHF é a forma predominante de folato na dieta, a principal forma de folato circulante no plasma e o substrato preferido para o transporte aos tecidos periféricos.
- DTN estão associados à deficiência de folato na dieta materna. Afetam aproximadamente 300 mil nascidos vivos em todo o mundo a cada ano e a incidência em diferentes áreas varia de 0,03 a 20 por 1.000 nascimentos.
- Existem polimorfismos genéticos nos genes que codificam as proteínas envolvidas no metabolismo do folato, em particular o polimorfismo da enzima MTHFR. Em graus variados, esses polimorfismos prejudicam a conversão de folato em sua forma ativa, o L-metilfolato.

- A suplementação com L-5-metil-THF pode ser preferível à com ácido fólico, visto que L-5-metil-THF provavelmente mascare menos os sintomas hematológicos de deficiência grave de vitamina B12. Também exibe menor potencial de interação com fármacos que inibem DHFR.
- Diferentemente do ácido fólico, que precisa ser reduzido em duas etapas (catalisadas pela enzima DHFR) antes de se capacitar para ser usado nas reações de metilação do DNA e para regular o metabolismo da homocisteína, L-MTHF pode ser usado diretamente nessas reações, sem qualquer prévia alteração enzimática.
- A forma cálcica de folato, o L-MTHF-Ca, dissocia-se fácil e completamente nos íons de cálcio e L-MTHF, sendo, desta forma, absorvida.
- Tendo em vista que metade das gestações ocorre sem planejamento, a Febrasgo recomenda suplementação de ácido fólico a todas as mulheres em idade fértil, independentemente de planejarem gestação, com doses de 0,4 a 0,8 mg de ácido fólico ao dia.
- Para prevenir DTN, a Febrasgo também recomenda suplementação de ácido fólico na dose de 400 µg/dia a 1 mg/dia na periconcepção e durante as 12 primeiras semanas de gestação. Orienta doses maiores (4.000 µg/dia) para mulheres diabéticas, com histórico pessoal ou familiar de crianças com DTN. As mesmas doses elevadas são recomendadas a gestantes em uso de fenitoína, fenobarbital e outros antagonistas dos folatos, durante toda a gestação.
- **Em estudos bem conduzidos, a administração de L-MTHF-Ca mostrou mais eficácia do que a suplementação de ácido fólico na melhora do status do folato, merecendo, desta forma, ser considerada uma alternativa eficiente e segura à administração de ácido fólico.**

Referências bibliográficas

- 1) Pietrzik K, Bailey L, Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2010;48:535-48.
- 2) Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, et al. Lack of association between the C677T MTHFR polymorphism and colorectal hyperplastic polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:427-33.
- 3) Steluti J, Carvalho AM, Carioca AAF, et al. Genetic variants involved in one-carbon metabolism: polymorphism frequencies and differences in homocysteine concentrations in the folic acid fortification era. *Nutrients.* 2017 May 25;9(6).
- 4) Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, 1998. p. 21-30.
- 5) Vannucchi H, Monteiro T. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: ácido fólico. São Paulo: International Life Sciences Institute do Brasil (ILSI Brasil), 2010.
- 6) Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):52-9.
- 7) World Health Organization Evaluation of Certain Mycotoxins in Food. Fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Commission on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report. 2002;906:16-27.
- 8) van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet.* 1995;346:1070-1.
- 9) Botto LD, Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGe review. *Am J Epidemiol.* 2000; 151:862-77.
- 10) Harmon DL, Woodslee JV, Yarnell JW, et al. The common "thermolabile" variant of methylenetetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia. *QJM.* 1996;89:571-7.
- 11) Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e4.
- 12) Smithells RW, Sheppard S, Wild J, et al. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet.* 1989;2:498-9.
- 13) Finnell RH, Gelineau-van Waes J, Eudy J. Molecular basis of environmentally-induced birth defects. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:181-208.
- 14) Marasas WFO, Riley RT, Hendricks KA, et al. Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among population consuming fumonisin-contaminated maize. *The Journal of Nutrition.* 2004;134(4):7116.
- 15) Au KS, Findley TO, Northrup H. Finding the genetic mechanisms of folate deficiency and neural tube defects: Leaving no stone unturned. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):3042-57.
- 16) Holmes VA, Wallace JM, Alexander HD, et al. Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation. *Clin Chem.* 2005;51:629-34.
- 17) Pietrzik K, Lamers Y, Brämswig S, et al. Calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1414-9.
- 18) MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991;338(8760):131-7.
- 19) Abramsky L, Botting B, Chapple J, et al. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural-tube defects? *Lancet.* 1999 Sep 18;354(9183):998-9.
- 20) Frey L, Hauser VA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia.* 2003;44(suppl. 3):4-13.
- 21) Tsang BL, Devine OJ, Cordero AM, 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.
- 22) Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C/T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet.* 2003;40:619-25.
- 23) Wiens D, DeSoto CM. Is high folic acid intake a risk factor for autism? A review. *Brain Sciences.* 2017;7(11):149.
- 24) De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
- 25) Febrasgo. Nutrição durante a gravidez. Protocolos Febrasgo Obstetria. 2018
- 26) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.
- 27) Kushner RF, Cummings S, Herron DM. Bariatric surgery: postoperative nutritional management. *UpToDate*, 2017.
- 28) Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, et al. 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.
- 29) Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Tobolski O, et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C - T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharmacol.* 2009;158(8):2014-21.
- 30) Bentley S, Hermes A, Phillips D, et al. Comparative effectiveness of a prenatal medical food to prenatal vitamins on hemoglobin levels and adverse outcomes: a retrospective analysis. *Clin Ther.* 2011;33:204-10.
- 31) Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, et al. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):156-61.
- 32) Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008;66:250-5.
- 33) Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008;29:S126-S131.
- 34) Frankenburg FR. Folate supplementation: is it safe and effective? *J Clin Psychiatry.* 2009;70:767; author reply 767-9.

ofolato

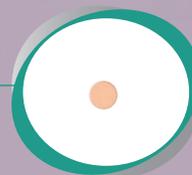
L-Metilfolato de Cálcio + Vitamina E

Forma ativa do ácido fólico na prevenção dos defeitos de fechamento do tubo neural

Dose
preconizada
para gestantes
pela ANVISA **



Caixas com
30 e 90 comprimidos



Posologia: tomar 1 comprimido ao dia ou a critério médico