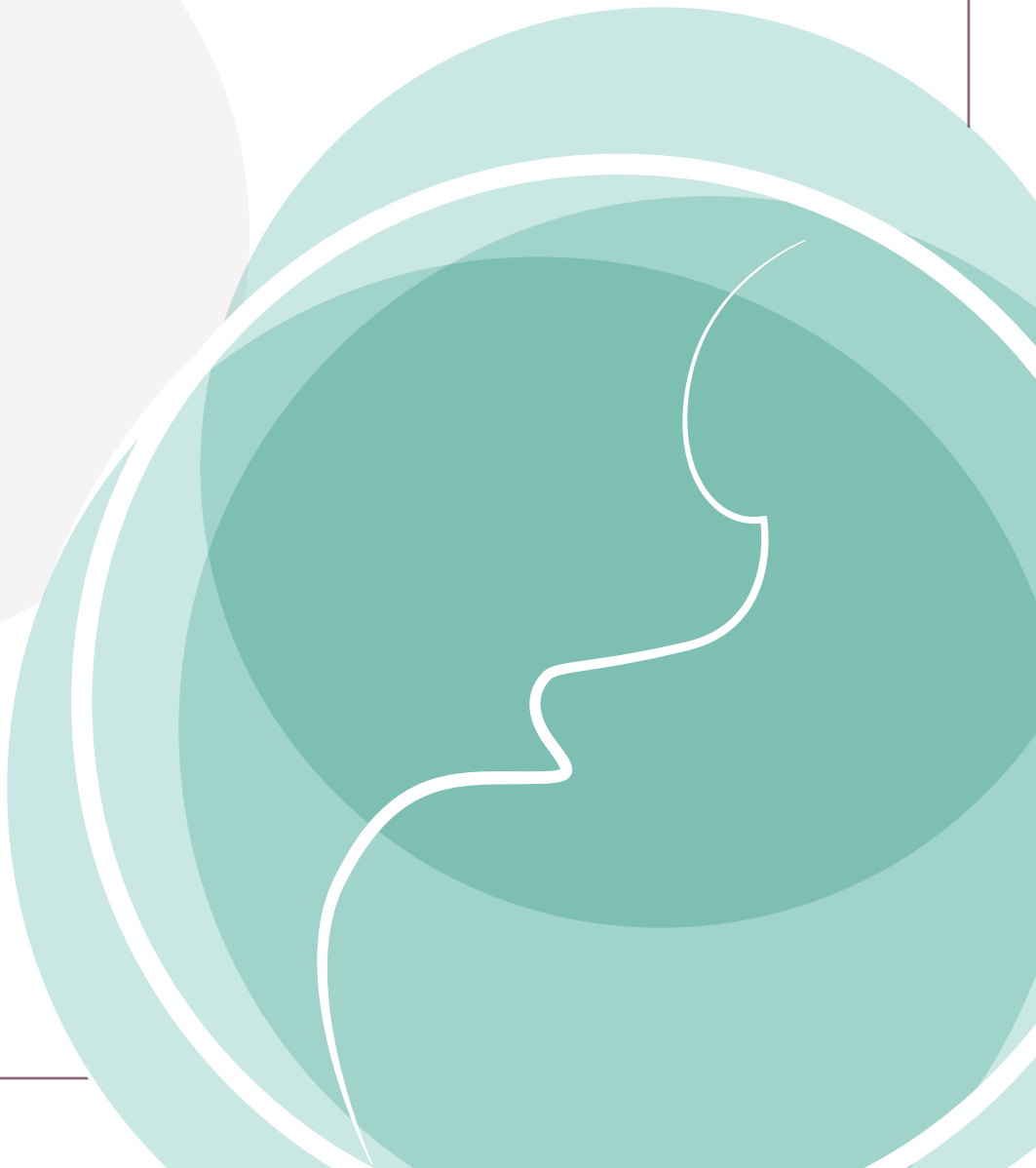
Compêndio
Estudos Metilfolato



ÍNDICE

A enzima 5-metilenotetrahidrofolato (5-metil-THF) aumenta o folato plasmático mais eficientemente do que o ácido fólico em mulheres com polimorfismo homozigoto ou polimorfismo 677C→T do metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)[1] 3

Prevenção de defeitos do tubo neural com ácido fólico periconcepcional, metilfolato ou multivitaminas?[2] 4

Fortificação de farinha de ácido fólico: impacto nas frequências de 52 tipos de anomalias congênitas em três países sul-americanos[3] 5

Suplementação de ácido fólico e gravidez: muito além da prevenção do defeito do tubo neural (DTN)[4] 6

Avaliando a associação entre o polimorfismo do gene metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) 677C>T e as concentrações sanguíneas de folato: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios e estudos observacionais[5] 7

As opiniões emitidas neste material são de responsabilidade da Dendrita Health Marketing. A Mantecorp-Farmasa não se responsabiliza pelo conteúdo técnico-científico deste material. Distribuição exclusiva para classe médica.

Conteúdo desenvolvido pelo departamento médico da DENDRITA HEALTH MARKETING®
Produção editorial: DENDRITA HEALTH MARKETING®
Copyright 2017
10194_HYP_BRA_LC_v14

A enzima 5-metilenotetrahidrofolato (5-metil-THF) aumenta o folato plasmático mais eficientemente do que o ácido fólico em mulheres com polimorfismo homozigoto ou polimorfismo 677C→T do metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)[1]

OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo deste estudo foi, em primeiro lugar, comparar os parâmetros farmacocinéticos da [6S]-5-MTHF e do ácido fólico (A.F) em mulheres com genótipo homozigoto (TT) e mutação tipo selvagem (CC) 677C→T e, segundo, explorar as diferenças entre os genótipos. O metabolismo da enzima [6S]-5-MTHF e do A.F foi avaliado mensurando-se os derivados dos níveis plasmáticos do folato.

ABORDAGEM EXPERIMENTAL

Um total de 24 mulheres saudáveis (TT, n=16; CC n=8) recebeu uma dose oral única de A.F (400 µg) e [6S]-5-MTHF (416 µg) num delineamento de cruzamento aleatório. Os níveis plasmáticos do folato foram medidos até 8 horas após a suplementação. O perfil do tempo de concentração (área sob a curva da concentração de folato plasmático *versus* tempo – AUC), a concentração máxima ($C_{máx}$) e o tempo para atingir o máximo ($T_{máx}$) foram calculados.

RESULTADOS

Os parâmetros AUC e $C_{máx}$ foram significativamente maiores, enquanto o $T_{máx}$ foi significativamente menor para [6S]-5-MTHF em comparação com A.F em ambos os genótipos estudados. Uma diferença significativa entre os genótipos foi observada para $T_{máx}$ somente após A.F ($p<0,05$). O folato de plasma consistiu essencialmente em 5-MTHF independentemente da forma de folato administrada. O folato não metabolizado no plasma ocorre regularmente seguindo a suplementação do A.F, mas isso raramente ocorre com a enzima [6S]-5-MTHF.

CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES

Esses dados sugerem que a enzima [6S]-5-MTHF aumenta o folato plasmático de forma mais eficaz do que o A.F, independentemente da mutação 677C→T do MTHFR. Ademais, tal enzima não tem qualquer reação adversa conhecida. Essa forma natural e biologicamente ativa de folato pode ser uma alternativa para a suplementação do A.F.

Referência: 1. Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Tobolski O, Smulders YM, Smith DE, Finglas PM, 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 Dec;158(8):2014-21.

Prevenção de defeitos do tubo neural com ácido fólico periconcepcional, metilfolato ou multivitaminas?[2]

OBJETIVO DO ESTUDO

Revisar os principais resultados dos ensaios de intervenção que mostraram a eficácia do ácido fólico periconcepcional contendo suplementos multivitamínicos e ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural (DTN).

MÉTODOS E RESULTADOS

Os defeitos congênitos estruturais, ou seja, as anormalidades congênitas (A.C.), representam uma categoria especial de transtornos humanos devido ao seu início precoce e à sua condição de defeito. Assim considerando, há uma chance limitada para a recuperação completa de A.C. Porém, existe apenas uma abordagem ótima para as A.C. na prática médica e esta é a sua prevenção.

Os DTN são os mais frequentes e as mais trágicas A.C. do sistema nervoso central. Felizmente, houve um avanço na prevenção dos DTN durante os anos 1980 e 1990 via suplementação do ácido fólico periconcepcional com a adição de suplementos multivitamínicos.

Os principais achados dos cinco conhecidos ensaios de prevenção foram: (i) a eficácia de um suplemento multivitamínico contendo 0,36 mg de ácido fólico num ensaio controlado não aleatorizado realizado no Reino Unido revelou redução de 83% a 91% na incidência da recorrência dos DTN, enquanto os resultados de dois ensaios húngaros, um (ii) randomicamente controlado e o outro (iii) controlado por coorte que usou um suplemento multivitamínico com ácido fólico de 0,8 mg, mostraram reduções de 93% e 89% na primeira ocorrência de DTN, respectivamente. Por outro lado, (iv) outro ensaio multicêntrico randomizado controlado demonstrou uma eficácia de 71% do ácido fólico de 4 mg na redução da DTN recorrente, enquanto (v) um ensaio bilateral chinês-norte-americano, orientado para a saúde pública, apresentou redução de 41% a 79% na primeira ocorrência de DTN, dependendo da incidência da DTN na população.

CONCLUSÕES

A aplicação translacional desses achados pode se constituir num avanço na prevenção primária de DTN, mas até agora isso não tem ocorrido intensamente na prática. Decorrente da revisão desses ensaios clínicos, os benefícios e inconvenientes dos quatro possíveis usos do suplemento periconcepcional de ácido fólico/multivitamínico, ou seja: (i) a digestão dietética, (ii) a suplementação periconcepcional, (iii) a fortificação farinácea e (iv) a recente tentativa de uso da combinação de contraceptivos orais com 6S-5-metiltetrahidrofolato (metilfolato), foram discutidos.

Obviamente, a prevenção de DTN é muito melhor do que a interrupção eletiva da gravidez após o diagnóstico pré-natal de fetos com DTN.

Referência: 2. Czeizel AE, Dudás I, Paput L, Bánhidy F. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? Ann Nutr Metab. 2011 Oct;58(4):263-71.

Fortificação de farinha de ácido fólico: impacto nas frequências de 52 tipos de anomalias congênitas em três países sul-americanos[3]

OBJETIVO DO ESTUDO

O propósito deste estudo foi analisar a redução das estimativas da prevalência de 52 tipos selecionados de anomalias congênitas associadas a programas de fortificação de ácido fólico no Chile, na Argentina e no Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS

A amostra analisada consistiu de um total de 3.347.559 nascimentos ocorridos em 77 hospitais dos três países ao longo do período de 1982 a 2007. Desse total, 596.704 nascimentos (de 17 hospitais) foram no Chile, 1.643.341 nascimentos (de 41 hospitais), na Argentina, e 1.107.514 nascimentos (de 19 hospitais), no Brasil.

De acordo com as diretrizes do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas), foram consideradas cinco categorias de anomalias congênitas: conotruncal (*truncus arteriosus*, defeito da artéria pulmonar, transposição de grandes artérias, tetralogia de Fallot, defeitos da aorta, defeito valvular pulmonar e outras anomalias conotrunais), septal (comunicação interatrial – ASD, defeito do septo ventricular – VSD, ventrículo único e defeito do septo atrioventricular), valvular (defeitos mitral e tricúspide), outros defeitos cardíacos graves (coração hipoplásico esquerdo, coarctação da aorta e retorno venoso anômalo total) e defeitos cardíacos congênitos não especificados.

RESULTADOS

Foram comparadas as taxas pré e pós-fortificação dentro de cada hospital, e as taxas de prevalência (risco relativo) resultantes foram agrupadas por país. Reduções estatisticamente significativas nas estimativas de prevalência de nascimento após fortificação foram observadas para defeitos do tubo neural (DTN), defeitos cardíacos septais, deficiências do membro transversal e subluxação do quadril. Todavia, apenas a redução dos DTN pareceu estar associada com a fortificação do ácido fólico e não devido a outros fatores, por causa de sua consistência entre os países, bem como relatórios publicados previamente e sua forte significância estatística.

Entre os DTN, observou-se redução máxima da prevalência para espinha bífida caudal (lombossacral), anencefalia e cefalocele. Essa observação sugere heterogeneidade etiológica e patogenética entre diferentes níveis de espinha bífida, bem como entre diferentes subtipos de DTN.

CONCLUSÕES

A fortificação de alimentos com ácido fólico evita DTN, mas não outros tipos de anomalias congênitas.

Referência: 3. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM; INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional); ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. Am J Med Genet A. 2010 Oct;152A(10):2444-58.

Suplementação de ácido fólico e gravidez: muito além da prevenção do defeito do tubo neural (DTN)[4]

O PROBLEMA

O folato (vitamina B9) é um nutriente essencial necessário para o DNA replicação e como substrato para uma série de reações enzimáticas envolvidas em síntese de aminoácidos e metabolismo vitamínico. Exige-se aumento de folato durante a gravidez, porque também é fundamental para o crescimento e o desenvolvimento do feto. A deficiência de folato tem sido associada a anormalidades tanto nas mães (anemia, neuropatia periférica) quanto nos fetos (anormalidades congênitas).

Em outras palavras, as necessidades de ácido fólico aumentam durante a gravidez em função da rápida divisão celular no feto e elevação de perdas urinárias. Como o tubo neural se fecha no 28º dia de gestação, quando esta pode não ter sido detectada ainda, a suplementação do ácido fólico após o primeiro mês da gestação eventualmente não impedirá a ocorrência de defeitos do tubo neural.

OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos principais deste estudo são revisar o metabolismo do ácido fólico, o uso apropriado da suplementação do ácido fólico na gravidez e seus potenciais benefícios, bem como a possível suplementação de L-metilfolato para a prevenção de complicações relacionadas à gravidez, além daquelas envolvendo defeitos do tubo neural (DTN).

CONCLUSÕES

- ✓ Ao longo da gravidez, há aumento na demanda de ácido fólico porque este é necessário para o crescimento e desenvolvimento do feto. A deficiência do folato tem sido associada com anormalidades tanto nas mães (anemia, neuropatia periférica) quanto nos fetos (anormalidades congênitas).
- ✓ O termo folato é tipicamente usado como um nome genérico para o grupo de compostos quimicamente relacionados com base na estrutura do ácido fólico. O folato, ou a vitamina B9, é considerado uma das treze vitaminas essenciais. Não pode ser sintetizado de novo pelo corpo e deve ser obtido a partir de dieta ou suplementação. O ácido fólico é um suplemento dietético sintético que está presente em alimentos artificialmente enriquecidos e vitaminas farmacêuticas.
- ✓ A suplementação de ácido fólico periconcepcional protege contra anomalias estruturais do feto, incluindo defeitos do tubo neural e defeitos cardíacos congênitos. Além disso, protege contra o parto prematuro.
- ✓ Os dados obtidos sugerem que a suplementação dietética de ácido fólico é uma boa recomendação para todas as mulheres em idade reprodutiva.

Referência: 4. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic acid supplementation and pregnancy: More than just neural tube defect prevention. Rev Obstet Gynecol. 2011 Summer;4(2):52-9.

Avaliando a associação entre o polimorfismo do gene metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) 677C>T e as concentrações sanguíneas de folato: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios e estudos observacionais[5]

OBJETIVO DO ESTUDO

O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre os genótipos MTHFR C677T e as concentrações de folato no sangue entre mulheres saudáveis de 12 a 49 anos de idade.

DELINEAMENTO DO ESTUDO

De janeiro de 1992 a março de 2014, foi realizada uma revisão sistemática da literatura publicada com o objetivo de identificar ensaios e estudos observacionais que registraram concentrações sérica, plasmática ou sanguínea de folato e os genótipos MTHFR C677T. Em seguida, foi conduzida uma metanálise para estimar as diferenças percentuais nas concentrações de folato no sangue entre genótipos.

RESULTADOS

Quarenta estudos preencheram os critérios de inclusão. Dos seis estudos que usaram o ensaio microbiológico (EM) para medir as concentrações de folato sanguíneo (RBC), sérico (S) e plasmático (P), as diferenças percentuais entre os genótipos mostraram claro padrão de CC > CT > TT. A diferença de porcentagem foi maior para CC > TT [S/P; 13%; 95% de intervalo de confiança (IC): 7%, 18%; RBC: 16%; IC de 95%: 12%, 20%] seguido por CC > CT (S/P: 7%; IC de 95%: 1%, 12%; RBC: 8%; IC de 95%: 4%, 12%) e CT > TT (S/P): 6%; IC de 95%: 1%, 11%; RBC: 9%; IC de 95%: 5%, 13%).

As concentrações S/P de folato mensuradas usando ensaios de ligação de proteínas também mostraram esse padrão, mas em uma extensão maior (por exemplo: CC > TT: 20%; IC de 95%: 17%, 22%). Em contraste, as concentrações sanguíneas de folato mensuradas usando ligações de proteínas não mostraram o mesmo padrão.

CONCLUSÕES

Os resultados desta metanálise indicaram uma diferença percentual consistente nas concentrações de folato S/P e RBC entre os genótipos MTHFR C677T. Menores concentrações de folato nos níveis sanguíneos associadas com esse polimorfismo podem ter implicações no nível de risco de defeitos do tubo neural (DTN) na população.

Referência: 5. 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 Jun;101(6):1286-94.

Suplemento vitamínico

ofolato

L-Metilfolato de Cálcio + Vitamina E

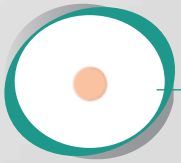
O **melhor cuidado** para uma nova vida

L-Metilfolato é forma ativa do ácido fólico.[1]

Formulação exclusiva

L-Metilfolato de Cálcio
(355mcg de Ácido fólico)
+
Vitamina E – **10 mg**

Caixa com
30 comprimidos



Tamanho real
do comprimido

2110993 - COMPÊNDIO OFOLATO 01/18 RX - Dezembro/2017

Produto isento de registro conforme ANVISA RDC 27/2010
"Material Técnico-científico destinado exclusivamente ao profissional de saúde.
Proibida a reprodução total e/ou parcial e a distribuição a outros públicos".

Referência: 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.