

## METILFOLATO E SUA AÇÃO NA PREVENÇÃO DAS ALTERAÇÕES DE TUBO NEURAL EM RECÉM-NASCIDOS

**Thais Gonçalves, Cássia Cristina da Silva, Michele Mendonça, Kátia Zeny Assunção Pedroso,**

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, [thaistgc@hotmail.com](mailto:thaistgc@hotmail.com), [contato.cassiacs@gmail.com](mailto:contato.cassiacs@gmail.com), [enfmichelefernandes01@gmail.com](mailto:enfmichelefernandes01@gmail.com), [kzeny@univap.br](mailto:kzeny@univap.br)

### Resumo

O ácido fólico é o suplemento mais prescrito por profissionais de saúde na prevenção de malformações do tubo neural. No entanto, seu uso pode não ser totalmente eficaz devido à desnutrição na população e à necessidade de diversas enzimas para que essa substância seja convertida em sua forma ativa e, assim, possa ser absorvida pelo organismo. Em contraste, o metilfolato é uma substância natural que já se encontra na forma ativa, o que o torna mais eficiente na absorção pelo organismo e mais eficaz no desenvolvimento do feto e na formação do tubo neural. Este artigo foi elaborado com base em uma revisão integrativa da literatura. Os critérios de inclusão para a análise foram a gratuidade dos artigos relacionados ao tema, considerando um recorte temporal de 14 anos. Como resultado, o metilfolato mostrou-se capaz de reduzir em 75% o risco de malformações do sistema nervoso central no feto, prevenindo problemas como espinha bífida e anencefalia. Portanto, é essencial que haja reciclagem e qualificação dos profissionais que atuam no pré-natal, apresentando dados científicos que comprovem a superioridade do metilfolato em relação ao ácido fólico.

**Palavras-chave:** Vitamina B9. Tubo neural. Gestação. Recém-nascido.

**Área do Conhecimento:** Enfermagem

### Introdução

A gestação é um processo fisiológico, de profundas transformações no corpo da mulher, a fim de permitir o desenvolvimento do bebê e nascimento saudável. Para tanto, a assistência pré-natal é essencial no acompanhamento da gestante, com exame físico, orientação, rastreamento de alterações e prevenção de agravos (BRASIL *et al.*, 2012). Ainda na fase pré-concepcional, nas mulheres que estão planejando engravidar, é prescrito o ácido fólico, indicado na prevenção do risco de defeitos do tubo neural (HSU *et al.*, 2020). Sua utilização teve início na década de 1990, com orientação do Serviço de Saúde Pública americano. Além disso, durante a gestação ele é prescrito, junto com outras vitaminas, na prevenção de DTNs (HSU *et al.*, 2020).

Estudos mostram que a vitamina B9 é facilmente encontrada em alimentos, e essencial para a formação do tubo neural, porém a alimentação global, após a industrialização, teve uma queda significativa na absorção de alimentos naturais. O folato é importante porque participa da divisão celular e do crescimento dos tecidos, agindo como o cofator-chave no metabolismo de um carbono e, portanto, necessário para a biossíntese de nucleotídeos, metabolismo de aminoácidos e numerosas reações de metilação bem como no envolvimento da proliferação e crescimento de células neuronais e na síntese de neurotransmissores (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

O folato é um micronutriente do complexo B (vitamina B9). Este micronutriente é natural, encontrado em alguns alimentos como verduras escuras, ervilhas, brócolis, espinafre e alguns grãos como o feijão. Já o ácido fólico é sintético e adquire através de suplementação. O folato está presente em quase todos os alimentos naturais de origem animal e vegetal e é encontrado principalmente na forma de poliglutamato. Essa vitamina é intensamente suscetível à oxidação, ao congelamento, ao aquecimento e ao cozimento, podendo haver perdas de 50% a 95% do conteúdo alimentar do ácido

fólico durante esses processos. Os alimentos com maior teor de folato são as leveduras, vegetais folhosos verde-escuros frescos, fígado e outras vísceras, amendoim, ovo, cereais enriquecidos e grãos integrais (SANTOS *et al.*, 2016).

A falta do folato no organismo é decorrente da baixa ingestão alimentar ou alterações do metabolismo, podendo levar ao risco de defeito no tubo neural, câncer, doenças cardiovasculares e cognitivas. Durante a gestação, o fechamento do tubo neural ocorre nas primeiras quatro semanas após a concepção. Quando esse tubo não consegue completar a neurulação ou envoltórios, ocorre o defeito que, dependendo do tipo de falha e do local acometido, pode originar doenças que causam morte ou sequelas graves nos recém-nascidos, sendo as mais frequentes a anencefalia e a espinha bífida (SANTOS *et al.*, 2016). A partir do conhecimento da ação do metilfolato no curso de especialização, surgiu o interesse em aprofundar o conhecimento do tema, para tanto foram traçados os seguintes objetivos: demonstrar na literatura a diferença de ação entre o ácido fólico e o metilfolato, bem como abordar o uso deste na prevenção das alterações do tubo neural e apresentar a importância do tratamento eficaz com o metilfolato.

## Metodologia

Foi utilizada a revisão integrativa de literatura para o desenvolvimento desta pesquisa, para tanto a busca por artigos seguiu os critérios de inclusão: acesso gratuito, em português e inglês, artigos na íntegra, relativos ao tema escolhido, no corte temporal dos últimos 14 anos. Como critério de exclusão foram: os artigos fora do corte temporal, de acesso pago, duplicados e não relacionados ao tema. Também foram utilizadas fontes do Ministério da Saúde. As palavras pesquisadas nos Descritores em Saúde foram: vitamina B9, tubo neural, gestação e recém-nascido.

É importante ressaltar que o período de busca dos artigos maior do que 10 anos, se deveu à relevância das fontes encontradas relacionadas ao tema, que foi limitado pela escassez de estudos acessíveis pesquisados. O levantamento dos artigos ocorreu nas seguintes bases de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS- Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde. Como parte das etapas da revisão integrativa, foi elaborada a pergunta norteadora: Qual a efetividade do ácido fólico na prevenção da malformação do tubo neural durante a gestação?

## Resultados

**Quadro 1-** Caracterização dos artigos selecionados conforme ano, autor, título e resultados.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	RESULTADOS
BRASIL <i>et al.</i> , 2012	<b>Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento</b>	A taxa de mortalidade infantil em crianças menores de 1 ano vem diminuindo, com isso contamos com a estratégia de saúde da família e ações com gestantes no pré-natal, na assistência e informação. Uma das abordagens na consulta é a alimentação e suplementação dessas mulheres, entre as informações está a importância do uso de metilfolato no primeiro trimestre, ocorrendo a prevenção de defeitos do tubo neural e espinha bífida as DTNs nos recém-nascidos.
HSU <i>et al.</i> , 2020	<b>A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos abertos do tubo neural</b>	Mulheres em idade reprodutividade, devem iniciar com a suplementação L-metiofolato protegendo contra anomalias estruturais fetais sendo efetiva na diminuição de ocorrências, recomenda-se que mulheres em idade fértil consumam 400 mcg/dia e gestantes 600 mcg/dia de ácido fólico. A deficiência de folato pode levar a graves malformações e complicações como ruptura da placenta e parto prematuro.
MARIANI <i>et al.</i> , 2020	<b>Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural</b>	O método mais eficaz na formação do tubo neural é o uso do metilfolato, um mês antes da concepção, sendo que ocorre nas primeiras 8 semanas de gestação a formação do tubo neural, período qual muitas mulheres

		ainda não sabem que estão grávidas, a partir deste período o tubo está formado e completo. Estima-se que anualmente cerca de 300.000 crianças nasçam com DTNs, representando 29% das mortes neonatais associadas a anomalias congênitas em países de baixa renda. A abordagem mais eficaz é a suplementação do metilfolato antes da concepção e continuada durante o primeiro trimestre.
OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2021	<b>Importância do ácido fólico na gestação: revisão bibliográfica descritiva</b>	<p>Nesta pesquisa bibliográfica o autor descreve os defeitos do tubo neural no feto pela deficiência do ácido fólico em gestantes, e a importância de estimular a alimentação e suplementação em mulheres em período gestacional.</p> <p>O ácido fólico é essencial na prevenção de patologias congênitas, como a deficiência de tubo neural (DTN), e sua suplementação deve ser maximizada antes e durante a gravidez, com especial atenção a populações vulneráveis com menor acesso à informação.</p>
SANTOS <i>et al.</i> , 2016	<b>Ácido Fólico Uma abordagem acerca de benefícios e malefícios</b>	<p>O ácido fólico é crucial para gestantes, pois desempenha um papel vital na formação e multiplicação de células, incluindo células sanguíneas e de defesa, e na síntese de proteínas. Durante a gravidez, sua presença é essencial para o desenvolvimento saudável do feto, contribuindo para o aumento dos eritrócitos, o alargamento do útero e o crescimento da placenta, além de auxiliar na formação dos anticorpos. No entanto, a ingestão excessiva de ácido fólico pode afetar negativamente a relação com a vitamina B12, levando a problemas como quebra cromossômica e descontrole mitótico, o que pode aumentar o risco de câncer de colo do útero e de reto. Além disso, doses excessivas podem causar hiperatividade, perda de apetite, náuseas, distensão abdominal e até mascarar a anemia perniciosa. Portanto, é fundamental equilibrar a ingestão de ácido fólico para maximizar seus benefícios e minimizar riscos.</p>

Fonte: Autoras, 2024.

## Discussão

A formação do tubo neural ocorre nas primeiras 8 semanas de gestação, a partir deste período o tubo está formado, para a prevenção efetiva, deve iniciar com o uso do folato pelo menos 30 dias antes da gestação, preparando seu corpo. A maioria das mulheres descobrem tardiamente ou fazem o uso do ácido fólico, sendo assim perdendo efetividade na prevenção da malformação do tubo neural. Atualmente há muitos diagnósticos de DTNs relacionado a falta do folato no período crucial e a não absorção no organismo das gestantes que aderem ao tratamento utilizando ácido fólico (HSU *et al.*, 2020).

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. 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 (HSU *et al.*, 2020).

Foram registrados no Sinasc, entre 2010 e 2019, 13.327 casos de nascidos vivos com os defeitos de tubo neural citados, apresentando prevalência geral de 4,57/10.000 nascidos vivos (NVs) ao longo desses anos. O maior número de casos notificados e as maiores prevalências neste período foram nas Regiões Sudeste e Nordeste (BRASIL *et al.*, 2012).

Do ponto de vista embriológico, o tubo neural começa a se formar a partir da dobradura da placa neural - uma placa plana de células neuroepiteliais - na linha média. Isso ocorre em torno de três a quatro semanas após a fertilização, uma época em que, frequentemente, as mulheres ainda não perceberam que estão grávidas. O fechamento deste tubo começa na região cervical e se estende para cima e para baixo por mecanismos complexos, num processo descontínuo segundo a autora (MARIANI *et al.*, 2020).

A cerca das pesquisas podemos evidenciar que a deficiência do folato durante a gestação pode ocasionar várias complicações tanto para a mãe quanto para o feto, dentre complicações que pode acometer a mãe, podemos destacar hemorragia pós-parto, que é, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a segunda maior causa de morte materna. Já no feto as DNTs, o desafio desse nutriente está ligado ao não planejamento das gestações uma vez que para ter seu benefício efetivado a gestante precisa suplementar com o metilfolato pelo menos um mês antes da concepção para que ocorra a prevenção das DNTs, o descobrimento tardio da gestação impossibilita a ação do metilfolato uma vez que o tubo neural se forma em torno de 8 semanas de gestação (BRASIL *et al.*, 2012).

O folato funciona como coenzima em diversas reações envolvendo transferência de carbonos (radicais metílicos), incluindo síntese de purina e timidilato, metabolismo de diversos aminoácidos (especialmente serina e homocisteína, em ação conjunta com a cobalamina e o ácido ascórbico), metilação de amins biogênicas e síntese proteica da metionina (SANTOS *et al.*, 2016).

Esse é o processo de transformação do ácido fólico, até chegar à sua forma ativa (L-5-metiltetrahydrofolato (L-metilfolato, 5-MTHF), que circula no plasma e está envolvida nos processos biológicos. Os processos enzimáticos necessários à metabolização para a forma ativa se iniciam com a conversão do ácido fólico em dihidrofolato (DHF), a seguir, em tetrahydrofolato (THF), com reações catalisadas pela enzima DHF redutase (DHFR). O THF, sob ação da enzima metileno-tetrahydrofolato redutase (MTHFR), é, então, convertido em 5-MTHF, forma biologicamente ativa. Esse processo é fundamental a fim de 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 (MARIANI *et al.*, 2020).

Tabela 2: Processo que o ácido fólico passa até chegar a fase ativa.

Fases	Hormônios
1ª fase	FOLIC ACID (Ácido Fólico): É uma forma de folato encontrada em alimentos fortificados (suplementos). É convertida em outras formas ativas de folato no corpo.
2ª fase	DHF (Dihidrofolato): Um intermediário no metabolismo do folato.
3ª fase	THF (Tetra-hidrofolato): Uma forma ativa de folato que desempenha um papel crucial na síntese de DNA e RNA.
4ª fase	SHMT (Serina Hidroximetiltransferase): Uma enzima que converte serina em 5,10-metilenotetrahydrofolato.
5ª fase	5-formil-THF: Uma forma intermediária no caminho do folato.
6ª fase	5,10-Metilenotetrahydrofolato: Importante para a síntese de purinas e timidilato.
7ª fase	MTHFR (Metilenotetrahydrofolato Redutase): Uma enzima que converte 5,10-metilenotetrahydrofolato em 5-metiltetrahydrofolato (forma ativa).
8ª fase	5-MTHF (5-Metiltetrahydrofolato): A forma ativa de folato usada em várias reações metabólicas.

Fonte: Autoras, 2024.

Portanto, o profissional que prescreve ácido fólico durante o pré-natal com o intuito de prevenção de risco, está garantindo que a gestante, possui todas as outras enzimas necessárias para que o folato chegue a fase ativa. Sendo que a grande parte da população possui déficit nutricional.

### Conclusão

A partir da pesquisa realizada, nota-se a necessidade da qualificação dos profissionais que acompanham o pré-natal - pois são esses que transmitem informações e prescrevem o ácido fólico como vitamina para prevenção para as gestantes - apresentando dados científicos que comprovem a

eficácia do metilfolato, salientando que o ácido fólico necessita de enzimas para alcançar a fase ativa para assim ser absorvido no organismo e realizar a prevenção da malformação do tubo neural. Levando em consideração que a maior parte da população possui déficit nutricional, a prevenção poderá não ocorrer. Já o metilfolato não necessita de enzimas para chegar a fase ativa, ou seja, mesmo que a gestante possua déficit nutricional a prevenção será efetivada.

Sendo assim, o metilfolato é a melhor indicação na prevenção da malformação do tubo neural, podendo ser encontrado em alimentos de fácil acesso.

Portanto com a conscientização de todos os profissionais a orientação de gestantes se faz mais eficaz e com isso melhora-se a porcentagem de efetividade no tratamento com folato na prevenção do tubo neural.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica nº 33: Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

HSU, L. P. R. *et al.* A importância do metilfolato na prevenção dos defeitos do tubo neural. **Revista Femina**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 3-68, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095702/femina-2019-483-134-138.pdf>. Acesso em: 10 ago.2024.

MARIANI, N. C. Prevenção dos defeitos abertos do tubo neural – DTN. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2020. [Orientações e Recomendações **REVISTA FEBRASGO**, no.1/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal; Comissão Nacional Especializada em Perinatologia; Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-natal]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Serie-DTN-2a-ed-web.pdf>. Acesso em: 06 ago.2024.

OLIVEIRA, L. S.; GERMANO, B.C.C.; KRAMER, D.C. *et al.*, Importância do ácido fólico na gestação: revisão bibliográfica descritiva. **Revista Interfaces**, Rio Grande do Norte, v. 9, n. 2, p. 1-6, 2021. Disponível em: <https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/946>. Acesso em: 06 ago.2024.

SANTOS, S. A. de L. *et al.* Ácido Fólico: uma abordagem acerca de benefícios e malefícios. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 16, n. 4, p. 1-9, 2016. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2017/01/16401.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2024.