

OS EFEITOS DO ÁCIDO FÓLICO NA PREVENÇÃO DE DEFEITOS NO TUBO NEURAL

Autores: Yasmin Saria Freitas Sales, André Henrique Correia Pereira.

Faculdade Anhanguera de São José, Avenida João Batista de Souza Soares, 4121, Cidade Morumbi
- 12236-660 - São José dos Campos-SP, Brasil, contatoyasmin031@gmail.com,
andre.h.pereira@anhanguera.com.

Resumo

O ácido fólico, essencial para a metilação do DNA e síntese de ácidos nucleicos, é crucial ao desenvolvimento do sistema nervoso central na gestação. No entanto, sua eficácia pode ser influenciada por fatores genéticos, bioquímicos e ambientais. Este estudo teve como objetivo analisar os mecanismos bioquímicos e genéticos na prevenção de defeitos do tubo neural (DTNs) por meio da suplementação de ácido fólico. Foi realizada revisão bibliográfica nas bases PubMed e Google Scholar, incluindo artigos em português e inglês publicados entre 2018 e 2025. Os resultados indicam que variantes como o polimorfismo C677T reduzem a atividade da enzima MTHFR, levando à hiperhomocisteinemia, hipometilação do DNA e maior risco de DTNs, mesmo diante de níveis séricos normais de folato. Conclui-se que, embora a suplementação universal tenha reduzido a incidência global de DTNs, há necessidade de estratégias personalizadas, como o uso de 5-MTHF e rastreamento genético pré-concepcional, integrando fatores genéticos, epigenéticos e ambientais para melhores desfechos gestacionais.

Palavras-chave: Ácido Fólico. Defeitos do Tubo Neural. Suplementação. MTHFR.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde, Biomedicina.

Introdução

Os defeitos do tubo neural (DTNs) são anomalias congênitas graves que ocorrem quando o tubo neural não se fecha corretamente durante a embriogênese (Scanoni Maia et al., 2020). A suplementação de ácido fólico foi estabelecida como medida preventiva essencial para a redução desses riscos, especialmente para aquelas que planejam engravidar ou estão na fase inicial da gestação. Essa intervenção nutricional reduziu significativamente a incidência global de DTNs, tornando-se uma das políticas públicas mais eficazes na área de saúde materno-infantil (OMS, 2023).

Entretanto, evidências científicas apontam que a resposta à suplementação pode variar conforme fatores genéticos, bioquímicos e ambientais. Entre esses, o polimorfismo no gene da metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) é amplamente estudado por comprometer a conversão do ácido fólico em sua forma ativa, o 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF), fundamental para a prevenção dos defeitos do tubo neural (Kumari et al., 2022). Variantes como o MTHFR C677T têm sido associadas a níveis elevados de homocisteína e maior risco de DTNs, mesmo em mulheres suplementadas (Borthakur et al., 2023).

Nesse contexto, compreender como a interação entre fatores genéticos e nutricionais influencia a eficácia da suplementação de ácido fólico é essencial para aprimorar as estratégias preventivas. Este estudo tem como objetivo analisar a relação entre variações no gene MTHFR e a eficácia da suplementação de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural, discutindo possíveis alternativas para uma abordagem mais personalizada e eficaz.

Metodologia

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, cujo objetivo é compreender os mecanismos bioquímicos e genéticos que influenciam a eficácia da suplementação de ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural (DTNs). A pesquisa foi conduzida em conformidade com etapas sistemáticas de seleção, análise e síntese dos estudos científicos previamente publicados.

A busca bibliográfica foi realizada entre outubro de 2024 e março de 2025, utilizando as bases de dados PubMed e Google Scholar, reconhecidas internacionalmente pela abrangência de artigos

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

científicos na área da saúde. Foram empregados como descritores, combinados com operadores booleanos (AND/OR), os seguintes termos em português e inglês: “Ácido Fólico”/“Folic Acid”, “Defeitos do Tubo Neural”/“Neural Tube Defects”, “Suplementação”/“Supplementation” e “MTHFR”.

Os critérios de inclusão compreenderam: artigos originais e ensaios clínicos que abordassem a relação entre ácido fólico e DTNs; estudos publicados em português ou inglês; publicações no período de 2018 a 2025; textos disponíveis na íntegra para leitura. Foram excluídos: trabalhos publicados em outros idiomas; artigos fora do recorte temporal estabelecido; resumos de congresso sem versão completa disponível; e estudos cujo foco não contemplasse a temática da suplementação de folato e DTNs. A triagem dos artigos foi realizada em três etapas: inicialmente pela leitura de títulos, em seguida pela leitura dos resumos, e, por fim, pela leitura completa para confirmar a relevância do conteúdo.

Resultados

Para sintetizar os principais achados da literatura, a Tabela 1 apresenta os estudos mais relevantes sobre a suplementação de ácido fólico e fatores genéticos associados aos defeitos do tubo neural (DTNs).

Referência	Ano	Metodologia	Resultados
Caffrey et al., Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial.	2018	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego.	Suplementação de ácido fólico nos 2º e 3º trimestres reduziu a metilação de LINE-1, IGF2 (meninas) e BDNF (meninos), sem alterações relevantes nos demais genes.
Ghorbani et al., Could high serum folate be associated with adverse effects?	2020	Revisão de Literatura.	Altos níveis séricos de folato podem alterar metilação e expressão gênica, levantando risco potencial de efeitos adversos.
Scanoni Maia et al., Metabolismo do ácido fólico e suas ações na embriogênese.	2020	Revisão de Literatura.	A suplementação antes e durante a gestação pode reduzir em até 70% os DTNs, sendo essencial para o desenvolvimento embrionário saudável.
Xie et al., Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms in andrology—a narrative review.	2024	Revisão Narrativa da Literatura.	O artigo conclui que a suplementação com ácido fólico pode melhorar parâmetros seminais e reduzir níveis de homocisteína.
Yang et al., Study on the relationship between genetic polymorphism of reductive folic acid carrier and the risk of neural tube defects.	2023	Estudo Caso-Controlado.	MTHFR 677C>T aumenta o risco e 1298A>C pode proteger contra NTDs; baixa razão SAM/SAH e fatores ambientais intensificam a vulnerabilidade.

Tabela 1 - Estudos sobre Suplementação de Ácido Fólico e DTNs.

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir de Caffrey et al. (2018); Ghorbani et al. (2020); Scanoni Maia et al. (2020); Xie et al. (2024); Yang et al. (2023).

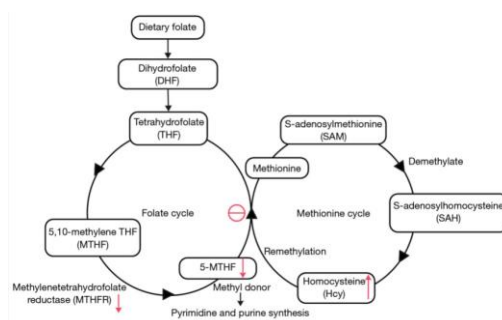
Os resultados evidenciaram que o ácido fólico exerce papel essencial no desenvolvimento do embrião, agindo ativamente na síntese de DNA e RNA. Essa função é especialmente crítica nas primeiras semanas de gestação, quando ocorre o fechamento do tubo neural e a organogênese embrionária. Estudos apontaram que a deficiência de folato nesse período aumenta expressivamente o risco de anomalias congênitas graves, incluindo DTNs, reforçando a importância da suplementação preconcepcional (Scanoni Maia et al., 2020).

Em relação aos fatores genéticos, observou-se que a atividade da enzima metilenetetrahydrofolato redutase (MTHFR) é determinante para a biodisponibilidade do folato em sua forma biologicamente ativa, o 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF). Esta forma ativa é indispensável no papel de transformar a homocisteína em metionina, processo demonstrado na figura 1, que também requer a participação da

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

vitamina B12 como cofator (Xie et al., 2024). O polimorfismo C677T no gene MTHFR foi consistentemente associado a uma redução significativa da atividade enzimática. Indivíduos homozigotos para o alelo T (genótipo TT) apresentaram diminuição de até 70% na conversão do folato, resultando em hiper-homocisteinemia, hipometilação do DNA e risco aumentado para DTNs, mesmo em gestantes que receberam suplementação adequada (Yang et al., 2023). Por outro lado, o polimorfismo 1298A>C apresentou impacto menos severo, podendo inclusive exercer efeito protetor em alguns contextos, sobretudo quando combinado em heterozigose com o 677T (Yang et al., 2023).

Figura 1 - Ciclo do folato e ciclo da metionina



Fonte: Xie et al., 2024.

Além disso, estudos clínicos envolvendo gestantes de crianças com DTNs demonstraram que, em muitos casos, os níveis séricos de folato encontravam-se dentro da faixa considerada normal, mas análises metabólicas revelaram alterações importantes no equilíbrio intracelular. Observou-se redução significativa da razão SAM/SAH, além de aumento da homocisteína e da S-adenosil-homocisteína (SAH), indicando que a deficiência funcional do folato pode ocorrer mesmo com as concentrações séricas adequadas (Yang et al., 2023). Esse achado reforça a hipótese de que não apenas a quantidade ingerida, mas também a eficiência do metabolismo celular do folato, é determinante para a prevenção dos DTNs.

Os resultados também destacaram a influência de fatores ambientais e nutricionais como moduladores da eficácia da suplementação. Deficiência de vitaminas B12 e B6, má absorção intestinal e exposição a substâncias tóxicas estiveram entre as principais condições associadas à diminuição do efeito preventivo do ácido fólico (Yang et al., 2023). Além disso, alguns estudos relataram que o consumo excessivo de folato em contextos específicos, pode estar relacionado a alterações epigenéticas, como hipermetilação de genes supressores de tumor ou hipometilação de genes oncogênicos (Ghorbani et al., 2020).

Por fim, ensaios clínicos também evidenciaram que a suplementação de ácido fólico durante a gestação produziu alterações significativas na metilação de genes relacionados ao neurodesenvolvimento fetal, como IGF2 e BDNF, demonstrando um efeito modulador direto no epigenoma embrionário. Interessantemente, os resultados variaram de acordo com o sexo fetal: em fetos femininos, observou-se maior impacto na metilação do gene IGF2, enquanto nos masculinos, as alterações mais evidentes ocorreram no gene BDNF (Caffrey et al., 2018).

Discussão

Os resultados desta revisão reforçam que o ácido fólico é pilar na síntese de nucleotídeos e na metilação do DNA durante as primeiras semanas gestacionais, mas a eficácia preventiva não é uniforme. Evidências apontam que algumas gestantes podem ter uma “deficiência funcional de folato”, nesse caso, os marcadores intracelulares indicam falhas no ciclo de metilação mesmo com folato sérico adequado, o que ajuda a explicar casos de DTN apesar da suplementação rotineira.

Um dos fatores que influenciam a resposta é a variação no gene MTHFR. Por exemplo, o polimorfismo C677T reduz substancialmente a atividade da enzima, chegando a cerca de 70% em quem tem TT e 30% em quem tem CT. Essa redução prejudica a formação de 5-MTHF, elevando a homocisteína e aumentando o risco de DTNs; já o 1298A>C tende a ter impacto mais moderado e, em

A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO**

algumas combinações, pode mitigar efeitos do 677T. Esses achados, consistentes em estudos observacionais e de base metabólica, mostrando que genótipo importa na resposta à suplementação.

Do ponto de vista epigenético, um ensaio clínico mostrou que a suplementação materna de folato altera a metilação de genes ligados ao neurodesenvolvimento, com respostas moduladas pelo sexo fetal. Isso amplia a compreensão do folato para além do fechamento do tubo neural, indicando efeitos regulatórios delicados no epigenoma fetal e sugerindo que tempo, dose e contexto biológico modulam o benefício.

A literatura atual também evidencia interações nutricionais e ambientais. Condições que levam à deficiência de vitamina B12 ou B6, assim como fatores que dificultam a absorção ou o uso do folato, podem limitar a eficácia das ações preventivas. Além disso, estudos experimentais indicam que o consumo excessivo de substâncias doadoras de grupos metil, incluindo o próprio folato, em certas situações, pode desregular o processo de metilação, especialmente quando há exposição a toxinas ambientais. Isso reforça a importância de manter um equilíbrio e avaliar cada caso com atenção.

Diante desse cenário, a política de oferecer suplementação universal continua sendo fundamental para reduzir a incidência populacional, mas carece de ações específicas voltadas aos grupos mais vulneráveis. Os dados disponíveis apoiam três estratégias principais: primeiro, considerar o uso do 5-MTHF como alternativa para pessoas com maior risco genético ou metabólico; segundo, fortalecer o acompanhamento e a correção dos níveis de B12 e B6, além de cuidar das exposições ambientais; e terceiro, sempre que possível, usar marcadores metabólicos, como homocisteína e as proporções de SAM/SAH, além de realizar rastreamento genético pré-concepcional para uma abordagem mais personalizada na prevenção.

Por fim, reconhecendo limitações inerentes a esta revisão, como a diversidade de métodos utilizados pelos estudos e a escassez de dados populacionais brasileiros, o que restringe a uma aplicação direta dos resultados. Prioridades futuras incluem ensaios clínicos e estudos de coortes estratificados por genótipo MTHFR, comparando a eficácia do 5-MTHF com o ácido fólico e incorporando métricas epigenéticas e exposômicas, o que pode abrir caminhos promissores para consolidar protocolos de prevenção personalizados sem perder a base populacional.

Conclusão

Recomenda-se, portanto, que futuras pesquisas invistam em estudos clínicos multicêntricos com abordagem genômica e epigenética, a fim de validar a eficácia da suplementação personalizada com 5-MTHF em comparação ao ácido fólico convencional. Destaca-se também a importância da Este estudo mostrou que o ácido fólico é fundamental para o desenvolvimento saudável do sistema nervoso do bebê e que sua suplementação reduziu de forma significativa os casos de defeitos do tubo neural no mundo todo. No entanto, também ficou evidente que sua eficácia não é uniforme entre todas as gestantes.

Variações genéticas, como as que afetam a enzima MTHFR, podem dificultar a transformação do ácido fólico em sua forma ativa, fazendo com que, mesmo com a suplementação, algumas mulheres ainda apresentem risco aumentado. Além disso, fatores como o estado nutricional da mãe, a presença de outras vitaminas e a exposição a substâncias ambientais também influenciam nesse processo. A ocorrência de deficiência funcional de folato, mesmo em indivíduos com níveis séricos aparentemente normais, revela a complexidade do metabolismo desse nutriente e destaca a importância de se considerar marcadores metabólicos intracelulares na avaliação do risco para DTNs.

Diante disso, embora a suplementação universal continue sendo essencial como medida de saúde pública, os resultados apontam para a importância de buscar estratégias mais personalizadas, como a implementação de políticas públicas que incorporem testes genéticos pré-concepcionais como ferramenta de triagem para gestantes em potencial, especialmente em famílias com histórico de DTNs, além de alternativas como o uso de formas ativas do folato e a avaliação prévia de fatores ambientais e nutricionais, a fim de garantir a otimização dos desfechos gestacionais e à redução das malformações.

Referências

A Ciência do NANO e seu impacto transformador no MACRO

ALMEKKAWI, A. K., FRYE, R. E. Folate Pathway Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Neural Tube Defects: A Systematic Review and MetaAnalysis. **Journal of Personalized Medicine**, 12 (10), 1609, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jpm12101609>

BJØRKE MONSEN A.-L.; UELAND P. M. Folate – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research*, v. 67, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10258>

BORTHAKUR, D., KUMAR, R., & DADA, R. Yoga: A Natural Solution to Decrease Disease Burden in Children of MTHFR Deficient Parents. *La Clinica terapeutica*, 174(1), 28–32. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7417/CT.2023.5005>

CAFFREY, A., IRWIN, R. E. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 107(4), 566–575, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>

GHORBANI M, BAHARARA J, KERACHIAN MA. Could high serum folate be associated with adverse effects?. *Iran J Basic Med Sci* 2020; 23: 1499-1500. Disponível em: doi: 10.22038/IJBMS.2020.51870.11762

HASSAN, M.H., RASLAN, M.A., THARWAT, M. et al. Metabolic Analysis of Methylenetetrahydrofolate Reductase Single Nucleotide Polymorphisms (MTHFR 677C>T and MTHFR 1298A>C), Serum Folate and Vitamin B12 in Neural Tube Defects. *Ind J Clin Biochem* 38, 305–315, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01049-5>

KUMARI, R., KUMAR, S., THAKUR, V. K., SINGH, K., & KUMAR, U. (2022). MTHFR C677T and MTR A2756G Gene Polymorphism in Neural Tube Defect Patients and Its Association with Red Blood Cell Folate Level in Eastern Indian Population. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 27(6), 699– 706. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_29_22

KURODA, K., HORIKAWA, T., GEKKA, Y., MORIYAMA, A., NAKAO, K., JUEN, H., TAKAMIZAWA, S., OJIRO, Y., NAKAGAWA, K., & SUGIYAMA, R. (2021). Effects of Periconceptional Multivitamin Supplementation on Folate and Homocysteine Levels Depending on Genetic Variants of Methyltetrahydrofolate Reductase in Infertile Japanese Women. *Nutrients*, 13(4), 1381. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13041381>

LIU, M., YU, J., SU, Z. et al. Associations between prenatal exposure to cadmium and lead with neural tube defect risks are modified by singlenucleotide polymorphisms of fetal MTHFR and SOD2: a case–control study. *Environ Health* 20, 66 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00752-9>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. Suplementação de ácido fólico periconcepcional para prevenir defeitos do tubo neural; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/folate-periconceptional> Acesso em: Agosto de 2025

SCANONI MAIA, C., QUEIROZ JÚNIOR, J. R. A. DE, DE MEDEIROS, J. P., MENDES TENÓRI, F. DAS C. ÂNGELO, DE LEMOS, A. J. J. M., SOUZA MACIEL, G. E. DE, PAZ, S. T., & SILVA AMORIM, R. V. DA. (2020). Metabolismo do ácido fólico e suas ações na embriogênese / Folic acid metabolism and its actions in embryogenesis. *Brazilian Journal of Development*, 6(8), 57002–57009. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-200>

XIE, Z., LIU, K., ZHANG, S., GONG, Y., WANG, Z., & LU, P. (2024). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms in andrology—a narrative review. *Translational Andrology and Urology*, 13(8), 1234–1245. <https://doi.org/10.21037/tau-24-1234>

A Ciência do **NANO** e seu impacto transformador no **MACRO**

YANG, X., FAN, G., WANG, Z. et al. Study on the relationship between genetic polymorphism of reductive folic acid carrier and the risk of neural tube defects. Childs Nerv Syst 39, 1711–1718 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00381-022-05805-z>