

Porto Alegre, 29 de julho de 2026

SBGM NOTA TÉCNICA

SBGM elabora recomendações para a suplementação materna de ácido fólico para a prevenção de defeitos de tubo neural e outras anomalias congênitas

Sistema de Informação de Agentes Teratogênicos (SIAT)

Autores: Marília Körbes Rockenbach, Thayne Woycinck Kowalski e Lavinia Schüller Faccini

Folato

O termo *folato* refere-se a um grupo de compostos que constituem a vitamina B9, abrangendo tanto as formas naturais quanto a forma sintética. O folato desempenha papel central na síntese de nucleotídeos e no metabolismo de aminoácidos, necessários para a proliferação e a diferenciação celular [1]. Também atua como doador de grupos metil, fundamentais para a regulação da expressão gênica [1]. A disponibilidade adequada de folato no organismo é fundamental para a formação de hemácias saudáveis e para o desenvolvimento embrionário adequado, contribuindo para a prevenção da anemia megaloblástica e de anomalias congênitas, especialmente defeitos de tubo neural (DTNs) [1,2].

Obtenção e metabolização do folato em seres humanos

O folato não é sintetizado pelo organismo humano e, portanto, deve ser obtido através da dieta. Naturalmente, está presente em diversos alimentos, com destaque para vegetais de folhas verde-escuras, frutas cítricas, carnes e cereais integrais [1]. No entanto, o folato naturalmente presente nos alimentos é mais sensível a reações químicas e físicas decorrentes do processamento do alimento e, por isso, apresenta menor biodisponibilidade em comparação com as formas sintéticas [3].

Em situações de maior demanda fisiológica ou risco de deficiência, como durante a gestação, recomenda-se a suplementação da forma sintética do folato, o ácido fólico, amplamente utilizado em suplementos vitamínicos e na fortificação de alimentos [4,5]. No Brasil, desde 2004, as farinhas de trigo e de milho são fortificadas com ferro e ácido fólico como medida de saúde pública [6].

Após a ingestão, o folato necessita ser absorvido e metabolizado para exercer suas funções biológicas. A absorção ocorre principalmente no intestino delgado, por meio

de transportadores específicos expressos nas células da mucosa intestinal [7]. Parte do folato é metabolizada durante o processo de absorção e transporte pela veia porta; contudo, é nos hepatócitos que ocorre a maior parte do metabolismo do ácido fólico, por meio de um conjunto de reações enzimáticas sucessivas, denominadas de “rota do folato”, e culminando em sua conversão na forma biologicamente ativa, o 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), mediada pela enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) [7]. Alterações genéticas em enzimas dessa via, como no gene *MTHFR*, podem influenciar a eficiência desse processo.

Ácido fólico na Prevenção de Defeitos de Tubo Neural e outras Anomalias Congênitas

Estudos conduzidos nas décadas de 1980 e 1990 demonstraram que a suplementação periconcepcional com ácido fólico era capaz de prevenir aproximadamente 70% dos casos de defeitos do tubo neural (DTNs) [8–10]. Os DTNs constituem um grupo de anomalias congênitas decorrentes de falhas no fechamento do tubo neural, processo que ocorre precocemente no desenvolvimento embrionário, entre o 17º e o 28º dia após a concepção [11].

Com base nessas evidências, passou-se a recomendar a suplementação periconcepcional de ácido fólico na dose de 0,4 mg/dia para mulheres em idade reprodutiva, com doses mais elevadas indicadas para aquelas com fatores de risco específicos [12]. Considerando que aproximadamente 50% das gestações não são planejadas [13] e visando a redução da prevalência de DTNs em nível populacional, diversos países implementaram programas de fortificação mandatória de alimentos com ácido fólico como estratégia de saúde pública [4].

Apesar de estudos sugerirem que a suplementação materna com ácido fólico possa estar associada à prevenção de outras anomalias congênitas, além dos DTNs, as evidências disponíveis permanecem inconsistentes. Até o momento, apenas a associação entre suplementação com ácido fólico no período periconcepcional e a redução do risco de DTNs é considerada bem estabelecida. Em relação às fissuras orais, uma meta-análise publicada em 2007 relatou uma associação protetora entre o uso de suplementos contendo ácido fólico durante a gestação e a redução do risco de fissuras labiais e/ou palatinas [14]. No entanto, estudos posteriores apresentaram resultados divergentes, e uma meta-análise mais recente não encontrou evidências consistentes de associação entre a suplementação com ácido fólico e a ocorrência de fissuras orais [15].

De forma semelhante, a possível relação entre a suplementação materna de ácido fólico e a prevenção de cardiopatias congênitas também permanece inconclusiva.

Alguns estudos sugerem um possível efeito protetor [16,17], enquanto outros não identificam associação significativa [15] ou relatam resultados dependentes do subtipo específico de malformação cardíaca [18]. Essas inconsistências podem refletir diferenças entre os estudos quanto ao desenho epidemiológico, à avaliação da exposição ao folato e ao controle de fatores de confusão. Dessa forma, embora o papel do ácido fólico na prevenção dos DTNs esteja bem estabelecido, sua possível contribuição para a prevenção de outras anomalias congênitas ainda não está totalmente compreendida e requer investigação adicional.

Evidências sobre Metilfolato

O gene *MTHFR* codifica uma enzima responsável pela conversão do folato em sua forma biologicamente ativa. Esse gene apresenta polimorfismos frequentes na população, destacando-se a variante C677T (rs1801133), cuja frequência global é de aproximadamente 31%, podendo atingir valores próximos a 50% em populações nativas americanas (gnomAD v4.1). Esse polimorfismo está associado à redução da atividade da enzima MTHFR e ao aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína [19], o que tem levantado questionamentos quanto à eficiência da conversão do ácido fólico em sua forma ativa em indivíduos portadores dessa variante.

Ensaios clínicos randomizados demonstram que tanto a suplementação com metilfolato quanto com ácido fólico aumentam os níveis de folato plasmático tanto em indivíduos homozigotos para o polimorfismo C677T quanto em indivíduos homozigotos para o alelo selvagem [20,21], sendo esse aumento mais pronunciado com o uso de metilfolato [20–23]. Contudo, o estudo de Venn et al. não identificou diferenças nos níveis de folato plasmático ou eritrocitário entre indivíduos suplementados com metilfolato ou ácido fólico [24]. Apesar dessas divergências, de modo geral, o metilfolato parece promover um aumento mais expressivo dos níveis sanguíneos de folato. Ainda assim, tanto o ácido fólico quanto o metilfolato são eficazes em alcançar concentrações adequadas para a prevenção de DTNs, independentemente da presença do polimorfismo C677T [20,21], não havendo evidências de que a maior elevação dos níveis sanguíneos de folato observada com o metilfolato seja clinicamente relevante. Além disso, ambas as formas de suplementação reduzem os níveis de homocisteína [20,22,23].

Até o momento, não há ensaios clínicos que avaliem a eficácia da suplementação com metilfolato na prevenção de DTNs. Assim, o ácido fólico permanece como a única forma de folato com eficácia comprovada para a prevenção dessas anomalias congênitas. Considerando as evidências atualmente disponíveis, não há indicação para a realização rotineira da genotipagem de polimorfismos do gene *MTHFR*, uma

vez que a presença dessas variantes não justifica modificações nos protocolos estabelecidos de suplementação de ácido fólico. Ainda assim, observa-se a crescente substituição do ácido fólico por metilfolato em formulações de multivitamínicos, apesar da ausência de evidências robustas que demonstrem uma superioridade clínica do metilfolato.

Uma preocupação relacionada à suplementação com ácido fólico é o potencial de mascarar as manifestações hematológicas da deficiência de vitamina B12, como a anemia megaloblástica, o que pode retardar o diagnóstico e levar à progressão de complicações neurológicas associadas à deficiência de B12 [25]. Argumenta-se que o metilfolato, por não ser convertido em tetraidrofolato e não participar diretamente da síntese de nucleotídeos, permaneceria “preso” na rota do folato, com consequente manifestação das alterações hematológicas da deficiência de vitamina B12 [22]. No entanto, atualmente o diagnóstico da deficiência de vitamina B12 não se baseia exclusivamente em achados hematológicos, uma vez que seus níveis podem ser avaliados diretamente por exames laboratoriais.

Recomendações atuais

Tanto o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) quanto a Organização Mundial da Saúde (WHO) recomendam a suplementação periconcepcional de ácido fólico na dose de 0,4 mg/dia para a prevenção de DTNs [12,26], destacando a ausência de evidências para o uso de metilfolato [27]. Doses maiores (4-5 mg/dia) são recomendadas para pacientes com histórico de DTN ou em uso de medicamentos depletors do folato, como alguns anticonvulsivantes, metotrexato e sulfonamidas [12]. Até o momento, também não há consenso na literatura sobre efeitos adversos decorrentes do uso de altas doses de ácido fólico por períodos prolongados. Entretanto, é importante considerar que as doses atualmente recomendadas baseiam-se em ensaios clínicos conduzidos nas décadas de 1980 e 1990, os quais não incluíram avaliações de dose-resposta e podem não refletir adequadamente a realidade de diferentes populações [28]. Nesse contexto, ressalta-se a necessidade de estudos que avaliem estratégias de suplementação de folato, considerando dose, formulação e período de uso. Além disso, embora as recomendações gerais sejam semelhantes, as diretrizes variam entre países, especialmente em relação à dose e à duração da suplementação [29]. Essa heterogeneidade pode gerar incertezas na prática clínica, reforçando a necessidade de protocolos mais harmonizados. Ainda assim, todas as diretrizes recomendam o uso de ácido fólico por pelo menos quatro semanas antes da concepção e até, no

mínimo, a 12^a semana gestacional, podendo esse período variar, como por exemplo com início mais precoce e extensão até a lactação.

Considerações finais

O ácido fólico é a única forma de folato com evidências científicas para a prevenção de DTNs, não havendo justificativa para o uso de outras formulações, como o metilfolato, para essa finalidade. A suplementação com ácido fólico na dose de 0,4 mg/dia ou de 4–5 mg/dia em indivíduos com fatores de risco, quando iniciada no período pré-concepcional e mantida até a 12^a semana gestacional, é eficaz na prevenção de DTNs. Embora o racional do uso do metilfolato seja biologicamente plausível e tanto o ácido fólico quanto o metilfolato aumentem os níveis de folato plasmático e eritrocitário e reduzam os níveis de homocisteína, não há evidências clínicas que sustentem o uso do metilfolato na prevenção de DTNs. Embora seja bem documentada a importância do ácido fólico no início da gestação, são necessários mais estudos para definir a melhor dose, formulação e período de suplementação, considerando a prevenção de DTNs e também outros possíveis benefícios associados à suplementação desta vitamina. Nesse contexto, os profissionais de saúde devem manter-se atualizados nas diretrizes baseadas nas evidências mais recentes.

Referências

1. Ebara, S. Nutritional Role of Folate. *Congenit. Anom.* **2017**, *57*, 138–141, doi:10.1111/cga.12233.
2. Atta, C.A.M.; Fiest, K.M.; Frolkis, A.D.; Jette, N.; Pringsheim, T.; St Germaine-Smith, C.; Rajapakse, T.; Kaplan, G.G.; Metcalfe, A. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Public Health* **2016**, *106*, 24–34, doi:10.2105/AJPH.2015.302902.
3. Siatka, T.; Mát'uš, M.; Moravcová, M.; Harčárová, P.; Lomozová, Z.; Matoušová, K.; Suwanvecho, C.; Krčmová, L.K.; Mladěnka, P. Biological, Dietetic and Pharmacological Properties of Vitamin B9. *NPJ Sci. Food* **2025**, *9*, 30, doi:10.1038/s41538-025-00396-w.
4. Quinn, M.; Halsey, J.; Sherliker, P.; Pan, H.; Chen, Z.; Bennett, D.A.; Clarke, R. Global Heterogeneity in Folic Acid Fortification Policies and Implications for Prevention of Neural Tube Defects and Stroke: A Systematic Review. *EClinicalMedicine* **2024**, *67*, 102366–102378, doi:10.1016/j.eclinm.2023.102366.
5. U.S. Preventive Services Task Force Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.

- Ann. Intern. Med.* **2009**, *150*, 626–631, doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00009.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) *Resolução RDC Nº 344, de 13 de Dezembro de 2002*;
 7. Siatka, T.; Máťuš, M.; Moravcová, M.; Harčárová, P.; Lomozová, Z.; Matoušová, K.; Suwanvecho, C.; Krčmová, L.K.; Mladěnka, P. Biological, Dietetic and Pharmacological Properties of Vitamin B9. *Npj Sci. Food* **2025**, *9*, 30, doi:10.1038/s41538-025-00396-w.
 8. MRC Vitamin Study Research Group Prevention of Neural Tube Defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet Lond. Engl.* **1991**, *338*, 131–137, doi:https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90133-A.
 9. Laurence, K.M.; James, N.; Miller, M.H.; Tennant, G.B.; Campbell, H. Double-Blind Randomised Controlled Trial of Folate Treatment before Conception to Prevent Recurrence of Neural-Tube Defects. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* **1981**, *282*, 1509–1511, doi:10.1136/bmj.282.6275.1509.
 10. Czeizel, A.E.; Dudás, I. Prevention of the First Occurrence of Neural-Tube Defects by Periconceptional Vitamin Supplementation. *N. Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1832–1835, doi:10.1056/NEJM199212243272602.
 11. Avagliano, L.; Massa, V.; George, T.M.; Qureshy, S.; Bulfamante, G.; Finnell, R.H. Overview on Neural Tube Defects: From Development to Physical Characteristics. *Birth Defects Res.* **2019**, *111*, 1455–1467, doi:10.1002/bdr2.1380.
 12. Recommendations for the Use of Folic Acid to Reduce the Number of Cases of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* **1992**, *41*, 1–7.
 13. Finer, L.B.; Henshaw, S.K. Disparities in Rates of Unintended Pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect. Sex. Reprod. Health* **2006**, *38*, 90–96, doi:10.1363/psrh.38.090.06.
 14. Badovinac, R.L.; Werler, M.M.; Williams, P.L.; Kelsey, K.T.; Hayes, C. Folic Acid-Containing Supplement Consumption during Pregnancy and Risk for Oral Clefts: A Meta-Analysis. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* **2007**, *79*, 8–15, doi:10.1002/bdra.20315.
 15. De-Regil, L.M.; Peña-Rosas, J.P.; Fernández-Gaxiola, A.C.; Rayco-Solon, P. Effects and Safety of Periconceptional Oral Folate Supplementation for Preventing Birth Defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *2015*, CD007950, doi:10.1002/14651858.CD007950.pub3.
 16. Wang, D.; Jin, L.; Zhang, J.; Meng, W.; Ren, A.; Jin, L. Maternal Periconceptional Folic Acid Supplementation and Risk for Fetal Congenital Heart Defects. *J. Pediatr.* **2022**, *240*, 72–78, doi:10.1016/j.jpeds.2021.09.004.
 17. Qu, Y.; Liu, X.; Lin, S.; Bloom, M.S.; Wang, X.; Li, X.; Wang, H.; Han, F.; Liu, J.-E.; Pan, W.; et al. Maternal Serum Folate During Pregnancy and Congenital Heart Disease in Offspring. *JAMA Netw. Open* **2024**, *7*, e2438747, doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.38747.
 18. Mao, B.; Qiu, J.; Zhao, N.; Shao, Y.; Dai, W.; He, X.; Cui, H.; Lin, X.; Lv, L.; Tang, Z.; et al. Maternal Folic Acid Supplementation and Dietary Folate Intake

- and Congenital Heart Defects. *PloS One* **2017**, *12*, e0187996, doi:10.1371/journal.pone.0187996.
19. Frosst, P.; Blom, H.J.; Milos, R.; Goyette, P.; Sheppard, C.A.; Matthews, R.G.; Boers, G.J.; den Heijer, M.; Kluijtmans, L.A.; van den Heuvel, L.P. A Candidate Genetic Risk Factor for Vascular Disease: A Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Nat. Genet.* **1995**, *10*, 111–113, doi:10.1038/ng0595-111.
 20. Litynski, P.; Loehrer, F.; Linder, L.; Todesco, L.; Fowler, B. Effect of Low Doses of 5-Methyltetrahydrofolate and Folic Acid on Plasma Homocysteine in Healthy Subjects with or without the 677C-->T Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Eur. J. Clin. Invest.* **2002**, *32*, 662–668, doi:10.1046/j.1365-2362.2002.01055.x.
 21. Prinz-Langenohl, R.; Brämswig, S.; Tobolski, O.; Smulders, Y.M.; Smith, D.E.C.; Finglas, P.M.; Pietrzik, K. [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*, 2014–2021, doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x.
 22. Henderson, A.M.; Aleliunas, R.E.; Loh, S.P.; Khor, G.L.; Harvey-Leeson, S.; Glier, M.B.; Kitts, D.D.; Green, T.J.; Devlin, A.M. L-5-Methyltetrahydrofolate Supplementation Increases Blood Folate Concentrations to a Greater Extent than Folic Acid Supplementation in Malaysian Women. *J. Nutr.* **2018**, *148*, 885–890, doi:10.1093/jn/nxy057.
 23. Houghton, L.A.; Sherwood, K.L.; Pawlosky, R.; Ito, S.; O'Connor, D.L. [6S]-5-Methyltetrahydrofolate Is at Least as Effective as Folic Acid in Preventing a Decline in Blood Folate Concentrations during Lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, 842–850, doi:10.1093/ajcn/83.4.842.
 24. Venn, B.J.; Green, T.J.; Moser, R.; McKenzie, J.E.; Skeaff, C.M.; Mann, J. Increases in Blood Folate Indices Are Similar in Women of Childbearing Age Supplemented with [6S]-5-Methyltetrahydrofolate and Folic Acid. *J. Nutr.* **2002**, *132*, 3353–3355, doi:10.1093/jn/132.11.3353.
 25. Reynolds, E. Vitamin B12, Folic Acid, and the Nervous System. *Lancet Neurol.* **2006**, *5*, 949–960, doi:10.1016/S1474-4422(06)70598-1.
 26. Tuncalp, Ö.; Rogers, L.M.; Lawrie, T.A.; Barreix, M.; Peña-Rosas, J.P.; Bucagu, M.; Neilson, J.; Oladapo, O.T. WHO Recommendations on Antenatal Nutrition: An Update on Multiple Micronutrient Supplements. *BMJ Glob. Health* **2020**, *5*, 003375–003379, doi:10.1136/bmjgh-2020-003375.
 27. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) MTHFR Gene Variant and Folic Acid Facts. Available online: <https://www.cdc.gov/folic-acid/data-research/mthfr/index.html> (accessed on 7 July 2025).
 28. Rockenbach, M.K.; Rohweder, R.; Schuler-Faccini, L.; Sanseverino, M.T.V.; Kowalski, T.W. Scientific and Public Health Challenges in Folic Acid Supplementation: Insights from Brazil and Global Implications. *Nutrients* **2025**, *17*, 2752, doi:10.3390/nu17172752.
 29. Cawley, S.; Mullaney, L.; McKeating, A.; Farren, M.; McCartney, D.; Turner, M.J. A Review of European Guidelines on Periconceptional Folic Acid

Supplementation. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2016**, *70*, 143–154,
doi:10.1038/ejcn.2015.131.

