Levometilfolato de cálcio

Material Técnico

Identificação

Grau: **Farmacêutico ( )** **Alimentício (X)** **Cosmético ( )**

Uso: **Interno (X)** **Externo( )**

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Contém no mínimo 97,99 % de Levometilfolato de cálcio em base anidra.

Equivalência: Não aplicável.

Correção:
Teor: Aplicável.
Umidade / perda por dessecação: Aplicável.
Avaliar o fator correspondente ao teor e /ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição.**

Fórmula Molecular: C20H23CaN7O6.

Peso Molecular: 497,5 U.

DCB: Não aplicável.

CAS: 26560-38-3.

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: L-5-Methyltetrahydrofolate Calcium, Calcium Mefolinate; Calcio Mefolinato; Calcium (6*S*)-5-Methyltetrahydrofolate; Metafolin

Aparência Física: Pó cristalino amarelado

Composição: não aplicável

Características Especiais

- Produto de origem sintética

Aplicações

Propriedades:
- Metabolito biologicamente ativo do ácido fólico.
- Além da sua importância já conhecida na suplementação durante a gestação e lactação, novos estudos comprovam sua importância em distúrbios psicológicos, como depressão, transtorno bipolar, e até mesmo esquizofrenia

Indicações:

- Pacientes com depressão resistentes a SSRI
- Pacientes com deficiência de folato

Vias de Administração / Posologia ou Concentração:

Oral
Depressão: 5 a 15,0 mg/dia
Gestantes: até 0,6 mg/dia
Suplementação de folato: 0,4 a 1 mg/dia

Observações Gerais:

Farmacologia

Mecanismo de Ação:
O L-metilfolato é a forma ativa do ácido fólico, participando como co-fator de diversas funções metabólicas (divisão celular, replicação do DNA e RNA, etc).

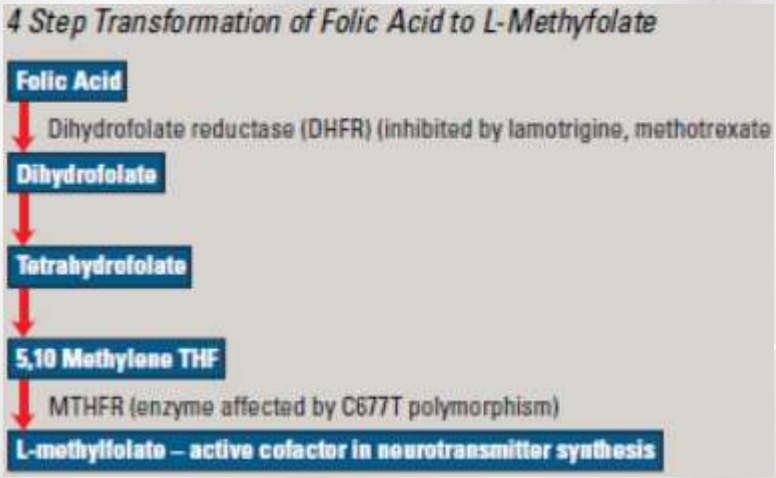
Efeitos Adversos: Rubor discreto, irritabilidade, insônia, confusão, mal-estar, prurido, *rash*, anorexia, náusea, distensão abdominal, flatulência, reações de hipersensibilidade.

Contraindicações / Precauções:
Pacientes com hipersensibilidade ao produto. O metil folato não deve ser administrado concomitantemente com:

- Fenitoina, fenobarbital, metotrexato, primidona, raltitrexato: pode ocorrer redução do efeito destes medicamentos
- Sulfassalazina, álcool: podem ocorrer redução da absorção do produto
- Fenitoina, primidona, nitrofurantoina: estes medicamentos podem reduzir as concentrações plasmáticas do produto
- Raltitrexato
- Pirimetamina: pode ocorrer diminuição da eficácia da pirimetamina

Referências Científicas

O ácido fólico, a vitamina B9, é a forma sintética do L-metil folato. E portanto, precisa ser metabolizada para que se torne ativa. Ao final do processo de metabolização, o ácido fólico é transformado em L-metil tetrahidrofolato, sua forma biologicamente ativa.

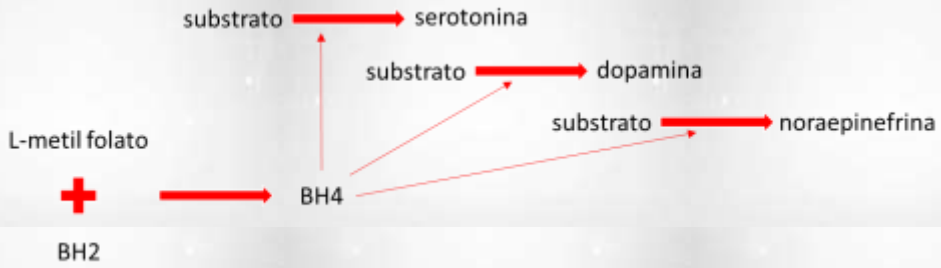


Folato na síntese de monoaminas

Em estudo recente, foi identificado que uma em cada sete pessoas pode portar uma mutação genética que provoca mal funcionamento da enzima MTHFR, enzima que participa da última etapa da metabolização do ácido fólico. Portanto, uma pessoa pode apresentar deficiência de folato mesmo tendo uma ingestão adequada de ácido fólico. Dessa forma, a suplementação de l-metil tetrahidrofolato torna-se mais interessante que apenas a suplementação com ácido fólico.

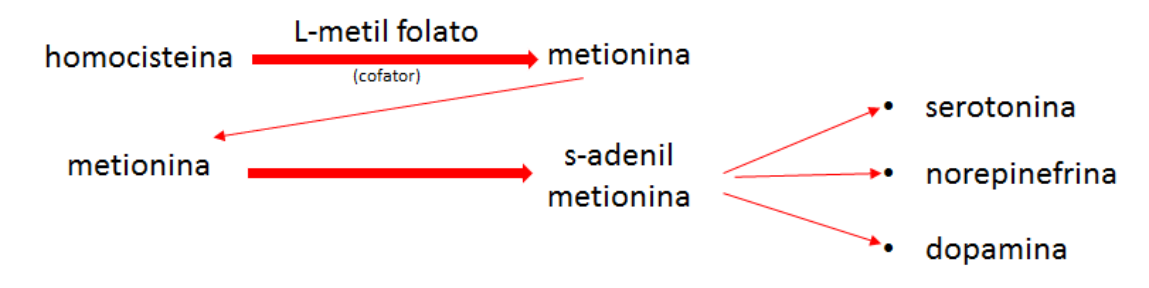
O L-metil tetrahidrofolato atua como cofator em diversas reações metabólicas do organismo. Suas mais conhecidas são:

L-metilfolato atua modulando a síntese de monoaminas, por passar a barreira hematoencefálica mais facilmente que o ácido fólico, atuando num processo de 3 passos/etapas. Primeiro, L-metil tetrahidrofolato auxilia na formação de um cofator essencial, conhecido como tetrahidrobiopterina (BH4), para a síntese de monoaminas. Segundo, BH4 ativa as enzimas "rate-limiting" tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase na síntese de monoaminas. Terceiro, quando o L-metil tetrahidrofolato forma grandes quantidades de BH4, BH4 pode ativar enzimas, e tirosina hidroxilase e triptofano hixrosilase para formar as trimonoaminas serotonina, norepinefrina e dopamina.



Folato no metabolismo de homocisteína e ciclo do SAME

Outra atividade do L-metil tetrahidrofolato está envolvida no metabolismo de homocisteina. A homocisteina é transformada em metionina, utilizando-se os cofatores vitamina B12 e L-metil tetrahidrofolato. A metionina então é convertida em S-adenil metionina, que atua como doador de metil para as três monoaminas: serotonina, norepinefrina e dopamina.



Folato na divisão celular

Além dessas funções, o metil folato também possui papel importante na divisão e crescimento celular, por ser um cofator no metabolismo do DNA e RNA, além de atuar na formação de anticorpos. E estudos recentes mostram sua importância em associação no tratamento de ovário policístico, na melhora do quadro e aumento da sensibilidade periférica a insulina.

Folato na gravidez

Em 2005, a ANVISA publicou uma recomendação de consumo diário de 0,4 mg de ácido fólico por mulheres e de 0,6 mg para gestantes. Essa diferença é compreensível devido à importância do folato durante a gravidez.

O l-metil tetrahidrofolato tem papel fundamental no processo da multiplicação celular, sendo imprescindível durante a gravidez. O l-metril tetrahidrofolato interfere com o aumento dos eritrócitos, o alargamento do útero e crescimento da placenta e do feto. Sua deficiência, sobre tudo nas primeiras semanas de gestação, podem ocasionar no não fechamento do tubo neural, trazendo consequências ao feto. Além de poder ocasionar alterações na síntese de DNA e alterações cromossômicas.

Um estudo recente com 1180 gestantes adolescentes no Municipio do Rio de Janeiro, verificou-se que o consumo de folato durante a gradivez esteve abaixo da recomendação em pelo menos 75% das adolescentes.

Folato na depressão e distúrbios psicológicos

Já é conhecido a relação entre depressão e desregulação de uma ou mais monoaminas (serotonina, norepinefrina, e dopamina). Como visto anteriormente, o l-metil tetrahidrofolato atua como um regulador importante de um cofator necessário para a síntese desses neurotransmissores.

Além disso, altos níveis de homocisteina no SNC estão relacionados com a depressão, demência, e risco elevado de AVC, bem como os sintomas negativos da esquizofrenia. Como visto anteriormente, através da via de metabolização da homocisteina que o l-metil tetrahidrofolato participa, pacientes com baixos níveis de l-metil tetrahidrofolato no SNC fazem menos conversão de homocisteina em metionina, que é o primeiro passo para a metabolização da homocisteina.

Em estudo multicêntrico de 60 dias, randomizado, duplo cego, avaliou-se a eficiência de terapia adjuvante de 15mg de l-metril tetrahidrofolato em pacientes com depressão e resistentes a terapia com SSRI. O estudo foi dividido em duas fase, fase 1 e fase 2 de 30 dias cada. Durante a fase 1, os pacientes foram selecionados randomicamente para receber dose de 15mg de l-metil tetrahidrofolato ou placebo; e os não responsivos ao placebo foram redistribuídos randomicamente para receber a l-metil tetrahidrofolato ou placebo na fase 2.

Utilizando-se marcadores biológicos, concluiu-se que a suplementação de 15 mg de l-metil tetrahidrofolato foi efetiva nos paciente resistentes a terapia com SSRI.

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: moderadamente solúvel em água. Levemente solúvel ou insolúvel na maioria dos solventes orgânicos. Solúvel em solução alcalina.

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Utilizar excipiente padronizado para ingredientes higroscópicos. Utilizar Hygrocaps

Orientações Farmacotécnicas: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas

Compatibilidades (para veículos): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas

Incompatibilidades: Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Armazenar em recipiente vedado e em local seco, em temperatura que não exceda 25°C.

Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia: De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final em recipiente vedado e em local seco, em temperatura que não exceda 25°C. Porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Formulações

Uso Oral

Cofatores do ciclo do SAME e redução de homocisteína	
l-Metilfolato Ca	1 mg
Piridoxal-5-fosfato	10 mg
Vit B12	1mg
Bitartarato de colina	50 mg
Inositol	50 mg
Hygrocaps	1 un
Posologia: Tomar 1 cáps ao dia com uma refeição ou conforme orientação do prescritor	

Suplementação de folato para tratamento da depressão	
l-metilfolato	5 mg
Hygrocaps	1 un
Posologia: tomar 1 cáps aao dia ou conforme orientação do precritor	

Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. SANTOS, L.; TORRIANI, M.S.; BARROS, B. Medicamentos na pratica da farmácia clínica. Porto Alegre, Brasil, Artmed, 2013.
3. BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Bjorn C.. In: GOODMAN & GILMAN **As bases farmacológicas da terapêutica de GOODMAN & GILMAN.** [tradução: Augusto Langeloh et al.; revisão técnica Almir Lourenço da Fonseca]. – 12 ed. Porto Alegre : AMGH, 2012.
4. PARFITT, K., & MARTINDALE, W. (1999). **Martindale: the complete drug reference.** London, UK, Pharmaceutical Press, Thirty-sixth edition, 2009.
5. EMMERT, R., CARTER, B., YOUNG A.H. ***Caveat emptor: Folate un unipolar depressive illness, a systematic review and meta-analysis***. Journal of Psychophamacology. p 1 – 8 . 2018.
6. ROFFMAN, J. L., PETRUZZI, L. J., TANNER, A. S., BROWN, H. E., ERYILMAZ, H., HO, N. F., GIEGOLD, M., SILVERSTEIN, N. J., BOTTIGLIERI, T., MANOACH, D. S., SMOLLER, J. W., HERDERSON, D. C., GOFF, D. C. ***Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial. Molecular Psychiatry***. n 00, p 1 – 7. 2017.
7. PAPAKOSTASM G. I., SHELTON, R. C., ZAJECKA, J. M., BOTTIGLIERI, T., ROFFMAN, J., CASSIELLO, C., STAHL, S. M., FAVA, M. Effect of Adjunctive l-Methylfolate 15mg Among Inadequate Responders to SSRIs in Depressed Patients Who Were Stratified by Biomarker Levels and Genotype: Results From a Randomized Clinical Trial. J Clin Psychiatry 75:0. 2014
8. STRACQUADANIO, M., CIOTTA, L., PALUMBO, M. A. ***Effects of myo-inositol, gymnemic acid, and l-methylfolate in polycystic ovary syndrome patients***. Gynecological Endocrinology, DOI: 10.1080/09513590.2017.1418852 . Dec 2017.
9. SANTOS, L. M. P., PEREIRA, M. Z. ***Effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects***. Cad. Saúde Pública, n 23. p 17 – 24. 2007.
10. FARAH, A. ***The role of l-methylfolate in depressive disorders.*** Expert review supplement – an expert review of clinical challenges in psychiatry. January 2009.

A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.

Fagron Brasil
Av. Eng. Luis Carlos Berrini, 105 - 27º andar
Edifício Berrini One - 04571-010 - São Paulo - Brasil
Telefones: +55 11 2050 23 00 / 0800 701 1974 / 0800 771 1974