

# LITERATURA

## QUATREFOLIC® 4º GERAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO

A importância dos folatos na saúde e bem-estar tem sido reconhecida através da história por mais de 50 anos. A forma ativa do folato age como coenzima em várias reações celulares fundamentais para o organismo, prevenindo doenças, melhorando o funcionamento do organismo e auxiliando na formação e desenvolvimento do feto.

Folato é um termo geral que se refere aos compostos com atividades semelhantes à do ácido fólico. Geralmente usa-se o termo folato para a forma de vitamina naturalmente encontrada em alimentos, e ácido fólico como forma sintética do folato.

O ácido fólico é uma vitamina do complexo B, e abundante nas folhas verdes. As principais fontes de folatos são espinafre, feijão branco, aspargos, verduras de folhas escuras, couve de bruxelas, soja e derivados, laranja, melão, maçã, brócolis, gema de ovo, fígado, peixes, gérmen de trigo, salsinha, beterraba crua, amendoim, mas em quantidades insuficientes para suprir as necessidades da mulher que deseja engravidar. Além disso, o cozimento prolongado dos alimentos pode destruir até 90% do seu conteúdo em ácido fólico.

Para ser utilizado pelo nosso organismo, o ácido fólico tem que ser convertido para sua forma ativa. Esse é um processo bioquímico de vários passos, que na presença de alguma disfunção do organismo não será realizado de maneira satisfatória. Por isso, surgiu a necessidade de aprimorar cada vez mais a forma sintética dos folatos. Uma delas, sendo a mais recente e bioativa chama-se **Quatrefolic®**, considerado a nova geração de ácido fólico.

**Quatrefolic®** é patenteado, e trata-se de um análogo reduzido e ativo do ácido fólico ((6S)-5-methyltetrahydrofolate glucosamine salt). É considerado a 4ª geração dos folatos, forma inovadora capaz de superar as limitações de outras formas químicas em relação à estabilidade e solubilidade, garantindo entrega imediata da forma ativa do ácido fólico para o organismo, com maior biodisponibilidade e eficácia, comprovadas por estudo clínicos.

### Recomendação de uso

150 à 600mcg ao dia, dependendo da idade e condição do paciente.

Idade (anos)	Homens e Mulheres	Grávidas	Lactantes
1 - 3	150mcg	--	--
4 - 8	200mcg	--	--
9 - 13	300mcg	--	--
14 - 18	400mcg	600mcg	500mcg
19+	400mcg	600mcg	500mcg

### Ações

- Antidepressiva
- Protetor cardiovascular
- Protetor cognitivo
- Repositor de folato
- Promove crescimento saudável de crianças e fetos

### Aplicações

- Auxilia no desenvolvimento completo do feto
- Reduz a ocorrência da deficiência do tubo neural
- Reduz riscos de abortos espontâneos
- Auxilia na fertilidade
- Previne doenças cardiovasculares
- Previne distúrbios cognitivos

# LITERATURA

## Vantagens

- Maior biodisponibilidade e solubilidade
- Maior possibilidade de formulações (diferentes formas farmacêuticas)
- Melhor estabilidade
- Certificação GRAS (reconhecidamente seguro – FDA)
- Certificação Kosher (certificação da comunidade judaica)
- Certificação Halal (certificação comunidade islâmica)
- Adequado para consumo vegetariano (Glucosamina não proveniente de fontes animais)
- Disponibilidade imediata para o organismo

## Farmacotécnica

**Quatrefolic®** apresenta-se na forma de pó. Tem excelente solubilidade em água, e pode ser manipulado em diferentes formas farmacêuticas, como shakes, bebidas de reconstituição extemporânea, gomas, cápsulas, entre outras. Não há restrições quanto ao uso de excipientes.

## Mecanismo de ação

**Quatrefolic®** age como coenzima em várias reações celulares fundamentais no organismo, e é necessário para a divisão celular, devido ao seu papel na biossíntese de purinas e pirimidinas, e na transferência de carbonos no metabolismo de ácidos nucleicos e aminoácidos. O crescimento rápido e as multiplicações celulares são aspectos fundamentais no desenvolvimento fetal, e requerem um suprimento adequado de folato. Por isso a suplementação na gestação é essencial e previne defeitos de fechamento do tubo neural como anencefalia e espinha bífida além de lábio leporino e fenda palatina, malformações cardíacas e do trato gênito-urinário. Além da má formação fetal, a deficiência pode causar prematuridade e baixo peso ao nascimento.

Crianças de 1 a 3 anos necessitam de níveis adequados de ácido fólico para o crescimento, e **Quatrefolic®** garante a suplementação segura e níveis adequados para o desenvolvimento.

**Quatrefolic®** ainda é essencial no metabolismo da homocisteína, mantendo seus níveis normais e evitando sua elevação, o que está diretamente associado a riscos cardiovasculares.

Diversos estudos apontam a associação entre a deficiência do ácido fólico com anemia megaloblástica, câncer do cólon, leucemia, doenças mieloproliferativas e algumas enfermidades crônicas da pele. Ainda glossite (infecção ou inflamação da língua), perda de apetite, diarreia, mal estar geral e deterioração mental.

Resumidamente, níveis adequados de folato estão envolvidos em muitos processos do organismo, incluindo a redução de homocisteína, desintoxicação de diversas toxinas, produção de diversos neurotransmissores, adequada função cognitiva e manutenção do humor. Em conjunto com a Vitamina B12, age como doador de grupo metila e participa da conversão do aminoácido homocisteína para metionina, sendo vital para síntese de serotonina e melatonina. **Quatrefolic®** é a forma mais biodisponível de folato, oferecendo ao corpo, suplementação imediata, sem necessidade de qualquer tipo de metabolização. 100 vezes mais solúvel que a forma de sal de cálcio, **Quatrefolic®** é melhor absorvido por células da mucosa, o que facilita o acesso ao sangue e melhora potencialmente a biodisponibilidade.

## Quatrefolic® x Ácido Fólico

Ácido Fólico	Quatrefolic®
Precisa ser metabolizado por várias etapas para se tornar disponível.	Já é a forma biologicamente ativa, não necessitando de metabolização.
Menor biodisponibilidade.	Maior biodisponibilidade comprovada em estudos.
Altas doses não metabolizadas podem mascarar a deficiência de Vitamina B12.	Por ser a forma ativa, não mascara a deficiência de Vitamina B12.
Limite tolerável de 1mg/dia.	Não há limite máximo, segurança confirmada por estudos.
Não solúvel em água.	Completamente solúvel em água.

# LITERATURA

## Quatrefolic® x Metilfolato (Sal de Cálcio)

Metilfolato	Quatrefolic®
Baixa estabilidade em temperatura ambiente.	Liofilizado e completamente estável em temperatura ambiente.
Menor biodisponibilidade.	Biodisponibilidade superior (20% maior).
100 vezes menos solúvel em água que Quatrefolic®.	Totalmente solúvel em água.
Sal de Cálcio	Sal de Glucosamina

### Estudos Clínicos

#### 1. Comparativo da biodisponibilidade oral de Quatrefolic® em ratos versus Ácido Fólico e (6S) 5-metiltetrahidrofolato sal de Cálcio

O objetivo deste estudo foi comparar a biodisponibilidade de **Quatrefolic®** com a forma metilfolato sal de cálcio e com o ácido fólico em ratos, para comparação de parâmetros farmacocinéticos. Foram usados ratos *Sprague-Dawley*, machos, com 7 à 8 semanas de idade, pesando entre 170 e 200g, que receberam doses por via oral, seguindo referências da literatura. Amostras de sangue e plasma foram medidas pós doses.

**Quatrefolic®** mostrou pico plasmático significativamente mais elevado, e menor período de tempo para desaparecer do plasma, indicando uma absorção e utilização mais rápida e eficiente (Gráfico 1). **Quatrefolic®** mostrou ainda maior biodisponibilidade em doses orais, dando clara indicação da melhor absorção e superioridade em relação as outras formas de folato testadas (Gráfico 2).

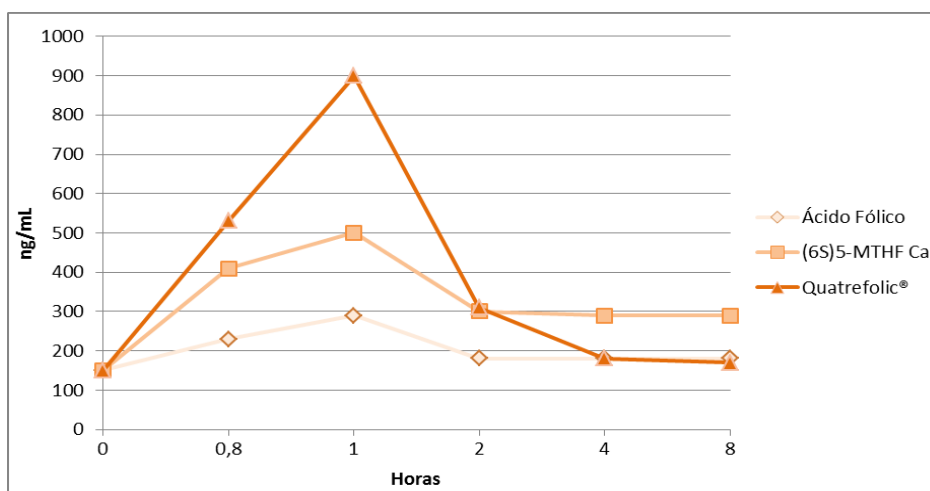


Gráfico 1: Pico plasmático pós tratamento

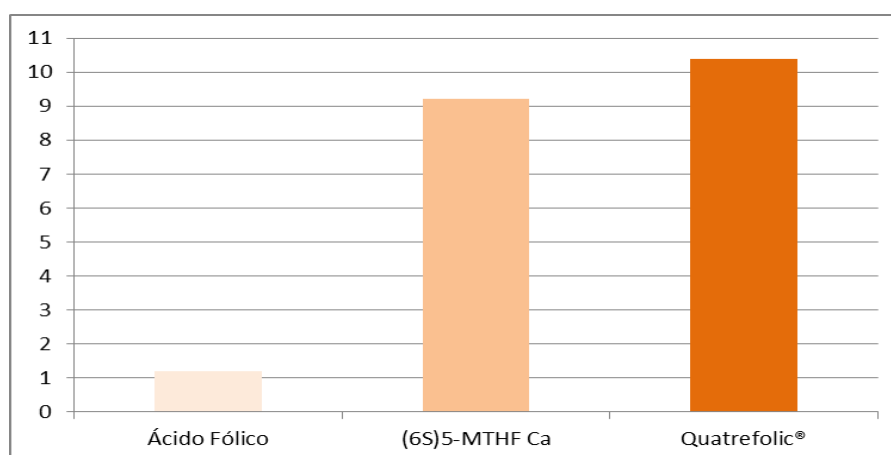


Gráfico 2: Melhor biodisponibilidade

# LITERATURA

## 2. Estudo comparativo de biodisponibilidade entre Quatrefolic® e Metafolin, em indivíduos saudáveis.

O objetivo deste estudo foi comparar a biodisponibilidade de **Quatrefolic®** com a forma (6S) 5-metiltetrahidrofolato sal de cálcio, conhecido como Metafolin. Neste estudo, 24 indivíduos saudáveis entre 18 e 55 anos foram selecionados para o estudo, e na primeira etapa metade do grupo recebeu uma dose de **Quatrefolic®** (400mcg) e a outra metade Metafolin (400mcg), posteriormente inverte-se os grupos após 7 dias. Foram avaliadas as concentrações plasmáticas de folato no soro de cada indivíduo, bem como monitorados todos os eventos adversos. Ambos os produtos foram muito bem tolerados, e **Quatrefolic®** mostrou superior biodisponibilidade em relação ao Metafolin, estando em conformidade com o estudo anterior realizado em ratos (Gráfico 3).

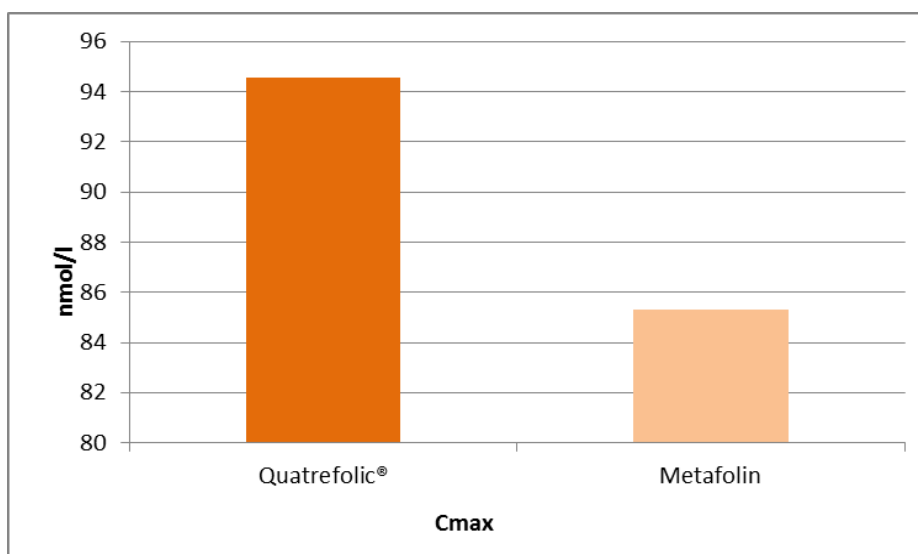


Gráfico 3: Superior disponibilidade de **Quatrefolic®** em relação à Metafolin

### Referências bibliográficas

1. Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. EFSA Positive Scientific Opinion. EFSA Journal. 2013.
2. Comparative oral bioavailability of Quatrefolic in rats versus folic acid an (6S)-5-MTHF calcium salt. Research Toxicology Center (RTC). Report RTC N.71640EXT
3. Crossover comparative bioavailability study of Quatrefolic compared with the reference Metafolin in healthy volunteers. IPAS report IPAS-5MTHFA 583-09
4. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-26492005000400009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492005000400009) (Acesso em 19.11.2015)

Última atualização: 15/06/2016 MJD