

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FBA0436 – Nutrigenômica

SUPLEMENTOS DE ÁCIDO FÓLICO
SÃO BENÉFICOS À SAÚDE?

Grupo A:

Ana Karolyne Gonçalves	10269110
Caio Bueno Murrace	10321532
Juliana Yang	10321334

São Paulo

2020

1. INTRODUÇÃO

O ácido fólico, também conhecido como vitamina B9, é uma molécula presente em uma grande variedade de alimentos, sendo encontrado em maiores quantidades em legumes e verduras de folhas escuras. Outros grupos de alimentos, como carnes e carboidratos como o macarrão, também podem apresentar o ácido fólico como um de seus constituintes.

No organismo, o ácido fólico possui papel essencial, tendo como ações a conversão de homocisteína a metionina, e a participação na síntese de nucleotídeos. A primeira função está relacionada com a metilação do DNA, tendo impacto sobre a expressão genética. A segunda afeta de forma direta a replicação e reparo do DNA, uma vez que estes dois processos são dependentes da presença de nucleotídeos.

Um fator importante relacionado ao ácido fólico é que o metabolismo humano é incapaz de fazer a síntese *de novo*, ou seja, o ácido fólico não pode ser sintetizado pelo organismo humano a partir de moléculas mais simples. Portanto todo o ácido fólico necessário deve ser obtido pela dieta.

É amplamente difundida a importância do consumo diário de ácido fólico. A deficiência de folato está associada ao desenvolvimento da anemia megaloblástica, uma vez que este componente é essencial para a síntese de DNA e para a maturação das hemácias. Além disso, a suplementação de ácido fólico nos primeiros meses de gestação é recomendada pela OMS para prevenir a malformação do tubo neural do feto e a anemia materna.

Sabendo-se da importância do ácido fólico para o funcionamento adequado de alguns processos fundamentais do metabolismo e do fato de que este é obtido apenas pela alimentação, a suplementação da dieta com o ácido fólico tem se tornado cada vez mais difundida, a fim de prevenir doenças. Além disso, medidas como a fortificação de farinhas com o ácido fólico têm sido adotadas como exigências por governos globalmente.

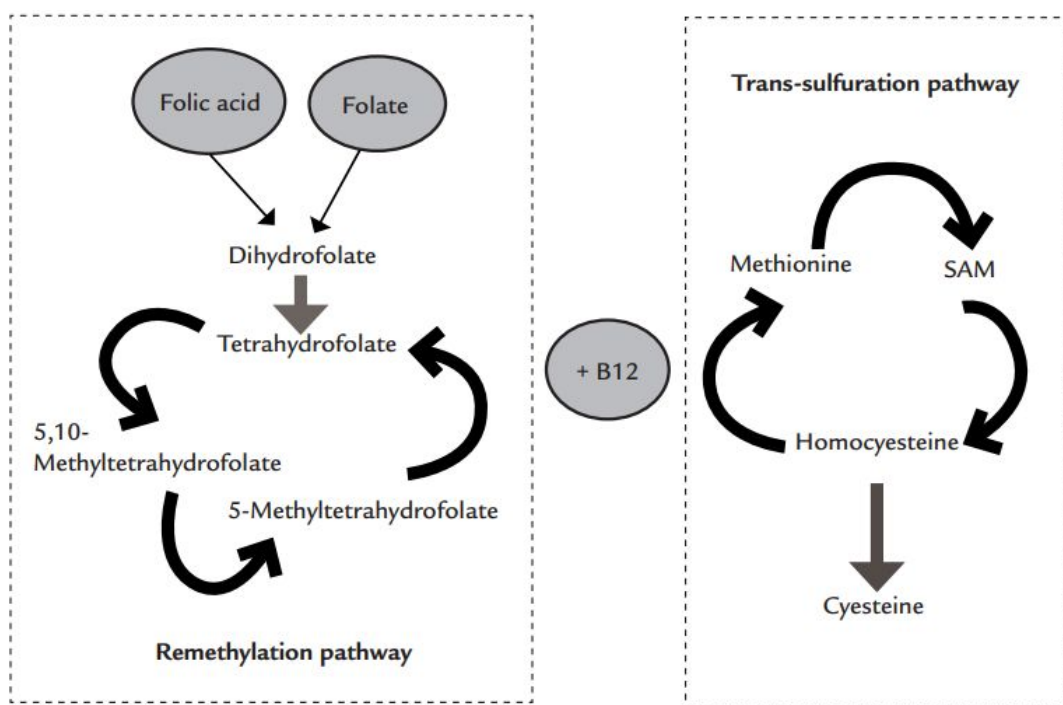
Contudo, a suplementação de ácido fólico deve ser considerada com cautela. Conforme demonstrado em diversos estudos, o consumo excessivo de ácido fólico pode trazer mais malefícios do que benefícios dependendo do caso. Por ser um

componente envolvido em diversos processos no organismo, o ácido fólico pode prevenir ou propiciar o desenvolvimento de diversas patologias.

2. METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO

Após o consumo de alimentos que contém folato, ele é hidrolisado na forma de monoglutamato e absorvido por meio de transporte ativo através da mucosa do intestino delgado. Quando é consumido como suplemento alimentar, o ácido fólico é rapidamente absorvido na porção proximal do intestino delgado por difusão passiva. O monoglutamato é reduzido a tetrahidrofolato (THF) no fígado e é convertido em suas formas metil ou formil para então chegar à corrente sanguínea. Na corrente sanguínea o folato é encontrado principalmente na forma de 5-metiltetrahidrofolato. A Figura 1 mostra de forma esquemática o metabolismo do ácido fólico.

Figura 1. Metabolismo do ácido fólico



Fonte: LIEW, 2016.

Para medir a ingestão de folato a longo prazo, pode-se utilizar a concentração de folato eritrocitário, sendo que um valor de 140 ng/mL é considerado adequado. A hiperhomocisteinemia, que é a elevação de homocisteína plasmática, é considerada a partir de valores maiores do que 16 micromol/L, apesar

de valores de 12 a 14 mm/L também serem utilizados, e este é um indicador importante que demonstra a pobre conversão de homocisteína em metionina possivelmente devido a algum defeito no 5-metiltetrahydrofolato.

Os metabólitos do ácido fólico podem ser encontrados na urina e nas fezes, em menor quantidade. O ácido fólico também é excretado pelo leite materno.

3. INGESTÃO DIÁRIA RECOMENDADA E SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO

A ingestão diária recomendada (IDR) de ácido fólico varia de acordo com a faixa etária. A Tabela 1 mostra a IDR dividida por faixa etária, de acordo com a *Food and Agriculture Organization* da Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS). Para indivíduos adultos no geral a IDR é de 400µg, sendo que este valor é o considerado para a legislação brasileira no Regulamento Técnico sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados, de acordo com a RDC nº 360. (BRASIL, 2003)

Tabela 1. Ingestão diária recomendada de ácido fólico por faixa etária, de acordo com a FAO/OMS.

Grupo	IDR (µg/dia)
Crianças	
0-6 meses	80
7-12 meses	80
1-3 anos	160
4-6 anos	200
7-9 anos	300
Adolescentes , 10-18 anos	400
Adultos	
19-65 anos	400
65+ anos	400
Gestantes	600
Lactentes	500

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio da diretriz “Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes”, de 2013, recomenda a suplementação diária de ácido fólico por via oral para mulheres gestantes, com o objetivo de reduzir o risco de baixo peso no nascimento, bem como malformações fetais. O esquema sugerido pela OMS para a suplementação de ferro e ácido fólico em gestantes é mostrado na Figura 2.

Figura 2. Esquema sugerido pela OMS para suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes

Composição do Suplemento	Ferro: 30-60 mg de ferro elementara ^a Ácido Fólico: 400 µg (0,4 mg)
Frequência	Um suplemento uma vez por dia
Duração	Durante toda a gestação. A suplementação de ferro e ácido fólico deve ser iniciada o quanto antes possível.
Grupo alvo	Adolescentes e mulheres adultas gestantes
Cenários	Todos os cenários

Fonte: OMS, 2013.

Além disso, considerando as especificidades epidemiológicas de diversos países, a OMS (2011) recomenda ainda a suplementação intermitente de ambos os nutrientes para mulheres em idade fértil que vivem em locais em que há alta ocorrência de anemia, com o objetivo de aumentar as concentrações de hemoglobina e ferro e, conseqüentemente, reduzir o risco de anemia. Nesses casos, a suplementação é realizada em doses semanais, como mostra o esquema na Figura 3.

Figura 3. Esquema sugerido pela OMS para suplementação intermitente de ferro e ácido fólico em mulheres em idade fértil

Composição do Suplemento	Ferro: 60 mg de ferro elementar ^a Ácido fólico: 2800 µg (2,8 mg)
Frequência	Um suplemento por semana
Duração e intervalo entre tempo entre períodos de os períodos de suplementação	3 meses de suplementação seguidos de 3 meses de não suplementação após o qual deverá ser reiniciada a administração dos suplementos. Se adequado, os suplementos intermitentes poderão ser administrados durante todo o ano letivo ou calendário
Grupo alvo	Todas as meninas adolescentes e mulheres adultas em período fértil
Cenários	Populações nas quais a ocorrência de anemia entre mulheres não gestantes em idade reprodutiva for de 20% ou mais

Fonte: OMS, 2011.

Como medida complementar à suplementação de ácido fólico durante a gravidez, no Brasil, adotou-se também a obrigatoriedade do enriquecimento de farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. Essa medida se dá com intuito de reduzir a prevalência e incidência de doenças relacionadas às deficiências de ferro e ácido fólico como a anemia e os defeitos de fechamento do tubo neural o que se confirmou em alguns estudos.

Essa ação traz como vantagem a possibilidade de manutenção dos hábitos alimentares da população, porém com o incremento na ingestão desses nutrientes. Além disso, a escolha por um alimento amplamente consumido permite também que se alcance com esta medida uma parcela majoritária da população. À primeira vista, isso pode ser entendido como ponto positivo, no entanto, como não estão completamente esclarecidos os efeitos que decorrem da ingestão acima das quantidades recomendadas, é possível fazer o questionamento se a medida pode também estar prejudicando alguns segmentos ao mesmo tempo que traz benefícios para outros.

4. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

Segundo o *Institute of Medicine* (IOM) dos Estados Unidos, não existe evidência suficiente para estabelecer um nível superior de tolerância para a ingestão diária de ácido fólico com base em um NOAEL (*no observed adverse effect level*), de forma que esse nível foi baseado no LOAEL (*lowest observed adverse effect level*). Sendo assim, o LOAEL estabelecido para o ácido fólico foi de 5 mg/dia – sendo importante ressaltar que não existe nível superior de tolerância para ingestão de folato obtido pela alimentação. (FIELD, 2017)

Esse LOAEL foi estabelecido como maneira de evitar um diagnóstico tardio da deficiência de vitamina B9, que além de levar à anemia pode também gerar consequências neurológicas irreversíveis. Estudos demonstraram que a ingestão de doses de 5 mg/dia de ácido fólico ou mais levaram a mais de 100 casos de progressão de doenças neurológicas em pacientes com anemia perniciosa (INSTITUTE OF MEDICINE, 1998). Levando esses fatores em consideração, o limite máximo de ingestão (*upper limit, ou UL*) foi fixado em 1 mg/dia de folato para suplementos ou alimentos fortificados com a vitamina. (FIELD, 2017)

Segundo o IOM (1998), “a prevalência de deficiência de vitamina B9 em mulheres em idade fértil é muito baixa e é improvável que o consumo de folato igual ou acima do UL produza efeitos adversos”. Dessa forma, apesar da correlação entre o diagnóstico tardio de deficiência de vitamina B9 e a ingestão diária de 5 mg/dia de ácido fólico ou mais, a suplementação em mulheres grávidas não se mostra prejudicial.

5. EFEITOS DO ÁCIDO FÓLICO PARA OUTRAS DOENÇAS

A ação do ácido fólico não se limita a apenas à prevenção de anemias e de problemas de malformação fetal. Diversos estudos demonstraram tanto impactos negativos quanto positivos com relação ao consumo de ácido fólico para diversas patologias.

5.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Com relação à eficácia na prevenção de doenças cardiovasculares, ainda há uma controvérsia entre os estudos quanto aos benefícios da suplementação de ácido fólico. Diversas metanálises constataram pouca ou nenhuma influência do ácido fólico na prevenção de eventos cardiovasculares, enquanto que outras relataram uma redução modesta do risco destas doenças. Os resultados mais significativos foram com relação à prevenção de derrames vasculares, para os quais a suplementação de ácido fólico pareceu contribuir para a redução do risco de ocorrência em até 18% (WANG *et al.*, 2007).

Sabe-se que o ácido fólico consiste num cofator essencial para a metilação da homocisteína em metionina, portanto, a deficiência de folato está associada ao desenvolvimento de hiperhomocisteinemia (GULDENER *et al.*, 2003). O excesso de homocisteína promove efeitos tóxicos ao endotélio dos vasos sanguíneos e estresse oxidativo, aumentando-se o risco do desenvolvimento de aterosclerose e trombose (GUTHIKONDA E HAYNES, 2006). Diversos estudos demonstraram que uma suplementação com ácido fólico pareceu ser eficaz para a redução dos níveis plasmáticos de homocisteína, embora mais ensaios sejam necessários para constatar se o ácido fólico contribui efetivamente para a prevenção de eventos aterotrombóticos (LIEW, 2016).

5.2 DIABETES E HIPERTENSÃO

A hipertensão consiste numa elevação anormal da pressão arterial desencadeada por diversos fatores, dentre os quais podemos destacar o enrijecimento dos vasos sanguíneos. O enrijecimento dos vasos pode ser ocasionado pela hiperhomocisteinemia, uma vez que a homocisteína estimula a degradação das fibras de elastina, aumento da produção de colágeno e da proliferação de células do músculo liso. Além disso, a homocisteína induz uma redução na liberação de óxido nítrico (NO), um vasodilatador endógeno. Com isso, há um aumento da resistência vascular periférica, e conseqüentemente da pressão arterial (GULDENER *et al.*, 2003). Diversos estudos constataram uma correlação positiva entre a suplementação de ácido fólico e a redução da pressão arterial (McRae, 2009).

Analogamente, a suplementação com ácido fólico demonstrou uma melhora da função endotelial e uma amenização da dor ocasionada por neuropatias em pacientes com diabetes do tipo II (LIEW, 2016). Vale ressaltar que diabetes e hipertensão são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

5.3 INFERTILIDADE

A suplementação de ácido fólico e zinco é uma prática amplamente difundida para o tratamento de infertilidade em homens, conforme sugerido por diversos estudos anteriores, os quais constataram um aumento da espermatogênese após a suplementação (WONG *et al.*, 2002). Todavia, estudos mais recentes demonstraram que o consumo excessivo de ácido fólico pode provocar alterações epigenéticas no DNA do espermatozoide, o que pode ser potencialmente prejudicial para homens saudáveis e férteis. Aarabi *et al.* constatou em seus ensaios que observou-se uma alteração inesperada no estado de metilação do DNA espermatozoides de indivíduos que administraram altas doses de ácido fólico.

Um estudo do NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) demonstrou que a suplementação de ácido fólico não promoveu aumento da taxa de fecundação nem da contagem total de espermatozoides. Além disso, observou-se uma maior taxa de fragmentação do DNA de espermatozoides

de indivíduos que receberam o suplemento de ácido fólico em relação ao grupo placebo, o que também pode contribuir para a infertilidade em homens (SCHISTERMAN *et al.*, 2020).

5.4 CÂNCER

O ácido fólico é essencial para a síntese, reparo e metilação do DNA. A sua deficiência pode prejudicar os mecanismos de reparo e de metilação do DNA, contribuir para quebras no cromossomo devido à falta de precursores para a síntese de DNA, além da ativação inadequada de proto-oncogenes. Portanto, a falta deste componente pode contribuir para a iniciação de um processo carcinogênico (DUTHIE, 1999).

Contudo, sabe-se que o folato é majoritariamente consumido para a síntese de DNA durante a proliferação celular, processo o qual se encontra desenfreado durante o desenvolvimento do câncer. Portanto, o excesso do consumo de ácido fólico pode acarretar no agravamento e na progressão da doença, principalmente em indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer (KIM, 2004). Vale ressaltar que um dos métodos para o tratamento de câncer mais conhecidos atualmente se fundamenta no bloqueio do metabolismo de ácido fólico.

6. CONCLUSÃO: A SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO É BENÉFICA À SAÚDE?

Não existem dúvidas de que a ingestão de ácido fólico é de extrema importância para manutenção adequada do metabolismo humano. A ingestão diária recomendada de 400µg pode ser obtida por meio da dieta balanceada e principalmente do consumo de legumes e verduras. Além dessas fontes de obtenção do ácido fólico, diversos países – como é o caso do Brasil – adotaram o enriquecimento de farinhas com o nutriente, de forma que diversos outros alimentos consumidos diariamente também o possuem.

Além da alimentação, outra possível fonte de ácido fólico é a suplementação, a qual é comprovadamente importante e benéfica para gestantes, uma vez que o folato possui papel essencial no fechamento do tubo neural do feto. Dessa forma, a suplementação diária para gestantes, como recomendado pela OMS, auxilia na

redução do risco de malformações fetais. Para além desse caso, a suplementação intermitente de ácido fólico juntamente com o ferro em mulheres em idade fértil também pode ser uma medida interessante, principalmente em locais onde os índices de anemia e deficiência desses nutrientes é alto, considerando-se que nem sempre a gestação é planejada.

O ácido fólico possui ainda diversos benefícios para doenças como a diabetes e a hipertensão, porém há indícios de que o consumo excessivo do nutriente pode levar à infertilidade masculina, ou até mesmo ao agravamento do câncer, uma vez que ele está diretamente relacionado com a metilação do DNA. Sendo assim, é possível concluir que a suplementação diária não se apresenta benéfica para indivíduos saudáveis dos demais grupos de idade, sendo que a ingestão diária recomendada pode – e deve – ser obtida através da boa alimentação.

7. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 150, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 abr. 2017. p. 37.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 360, de 23 de dezembro de 2003. Aprova o Regulamento Técnico sobre Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados, tornando obrigatória a rotulagem nutricional. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 dez. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Unicef. Cadernos de atenção básica: carências de micronutrientes. Ministério da Saúde, Unicef; Bethsáida de Abreu Soares Schmitz, Brasília: Ministério da Saúde, 2007. p. 34-35 - Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_carencias_micronutrientes.pdf

CRIDER, Krista S.; YANG, Thomas P.; BERRY, Robert J; BAILEY, Lynn B.. Folate and DNA Methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for

folate's role. **Advances In Nutrition**, v. 3, n. 1, p. 21-38, 1 jan. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/an.111.000992>.

DUTHIE, S. J. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of dna instability. **British Medical Bulletin**, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 578-592, 1 jan. 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1258/0007142991902646>.

FIELD, Martha S.; STOVER, Patrick J.. Safety of folic acid. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, New York, v. 1414, n. 1, p. 59-71, 20 nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13499>.

GREENBERG, James A.; BELL, Stacey J.; GUAN, Young; YU, Yan-Hong. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. **Rev Obstetrics & Gynecology**, v. 4, n. 2, p. 52-59, 2011.

HENRY, Curtis J.; NEMKOV, Travis; CASÁS-SELVES, Matias; BILOUSOVA, Ganna; ZABEREZHNYI, Vadym; HIGA, Kelly C.; SERKOVA, Natalie J.; HANSEN, Kirk C.; D'ALESSANDRO, Angelo; DEGREGORI, James. Folate dietary insufficiency and folic acid supplementation similarly impair metabolism and compromise hematopoiesis. **Haematologica**, v. 102, n. 12, p. 1985-1994, 7 set. 2017. Ferrata Storti Foundation (Haematologica). <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.171074>.

INSTITUTE OF MEDICINE (US). Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US), 1998. p. 196-283. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114318/>

LIEW, Siaw-Cheok. Folic acid and diseases – supplement it or not? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 62, n. 1, p. 90-100, fev. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.01.90>.

OMS. Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2013.

OMS. Diretriz: Suplementação intermitente de ferro e ácido fólico em mulheres em idade fértil. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2011.

OMS. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report 7^a Joint FAO/OMS Expert Consultation Bangkok, Thailand, 2001.