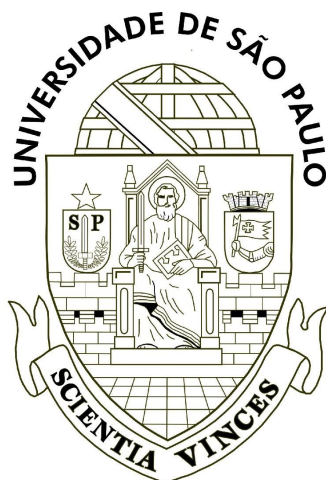


**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

## **FBA0436 - Nutrigenômica**



Suplementos de ácido fólico são benéficos à saúde?

**NOTURNO:**

Beatriz In Soon Chang - 9328183

Davi Mello Castanheira - 9819955

Helena Assako Gatti Murakami - 9820018

Maritza Esther Larico Belón - 11745694

Willian Maranhão - 3682470

São Paulo

2020

## 1. INTRODUÇÃO

Folatos são uma designação para a família de vitaminas B9, que desempenham papel crítico nos principais processos de biossíntese nas células de mamíferos. Atuam como doadores monocarbono (1C), sendo necessários para a síntese de nucleotídeos de purina e timidilato e, portanto, são essenciais para a produção de novo de RNA e DNA. Os folatos são importantes para a síntese de metionina dependente de vitamina B12, que resulta na formação de S-adenosilmetionina, necessária no processo de metilação do DNA, histona, lipídeos e neurotransmissores (ZHAO *et. al.*, 2009).

As células de mamíferos, ao contrário das bactérias, não possuem a maquinaria metabólica para sintetizar folatos. Portanto, as necessidades de folato devem ser atendidas inteiramente por fontes dietéticas. Tradicionalmente, os folatos eram derivados somente de alimentos como fígado e vegetais de folhas verdes escuras. A recente fortificação industrial de cereais, grãos e pão com ácido fólico agora representa uma importante fonte de folatos, resultando no aumento dos níveis de folato no tecido e no sangue (ZHAO *et. al.*, 2009).

## 2. PROPRIEDADES DOS FOLATOS

Compostos que possuem atividade biológica do ácido fólico (ácido pteroilmonoglutâmico ou ácido pteroil-L-glutâmico) podem ser agrupados e denominados coletivamente como folacina, ácidos fólicos ou folatos, sendo o termo *folato* utilizado para descrever genericamente este grupo, composto de numerosos derivados de pteridina, que variam em grau de hidrogenação do núcleo de pteridina, capaz de ligar unidades de monocarbono aos nitrogênios nas posições 5 e/ou 10 (COMBS; MCCLUNG, 2017).

Os folatos são uma família de compostos que quimicamente consistem em um anel de 2-amino-4-hidroxi-pteridina, ligado por um grupo metileno (CH<sub>2</sub>) a uma porção *p*-aminobenzoila, que, por sua vez, está ligado ao grupo  $\alpha$ -amino do monoglutamato ou poli- $\gamma$ -glutamato por meio de uma ligação amida (Fig. 1). As unidades monocarbono podem estar ligadas aos nitrogênios N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup> ou ambos. O termo ácido fólico refere-se, em geral, à forma totalmente oxidada do anel de pteridina e sem substituição de monocarbono (Fig.2) (ZHENG; CANTLEY, 2018).

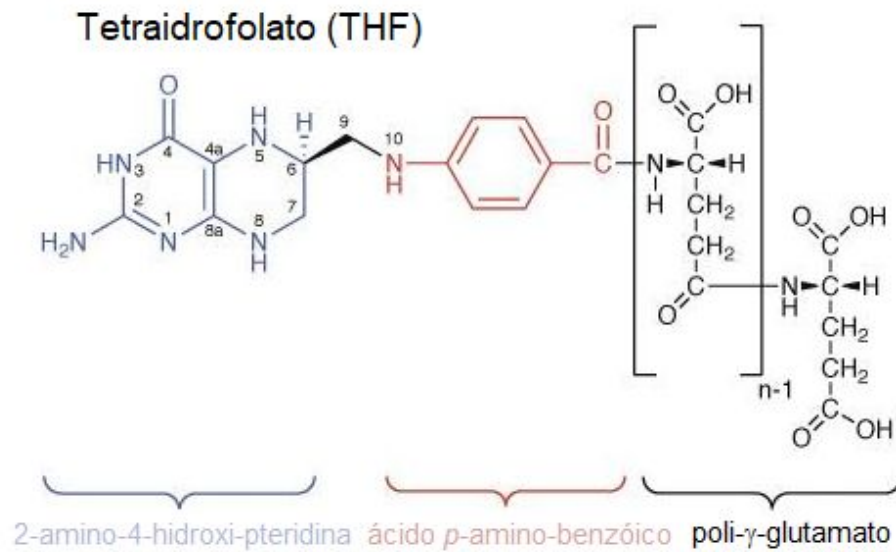


Fig. 1 - Estrutura química do tetraidrofolato (THF) (Adaptado de ZHENG; CANTLEY, 2018).

Na maioria das reações mediadas por folato, o tetraidrofolato (THF) serve como transportador monocarbono, que obtém a unidade monocarbono de um doador (por exemplo, serina) e, em seguida, a transfere para um receptor, tipicamente um intermediário biossintético. As unidades monocarbono ligadas possuem três estados de oxidação diferentes que são equivalentes a metanol, formaldeído e formato (Fig. 3) e podem ser interconvertidas por enzimas celulares utilizando fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADP) ou dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD) como um co-substrato (ZHENG; CANTLEY, 2018).

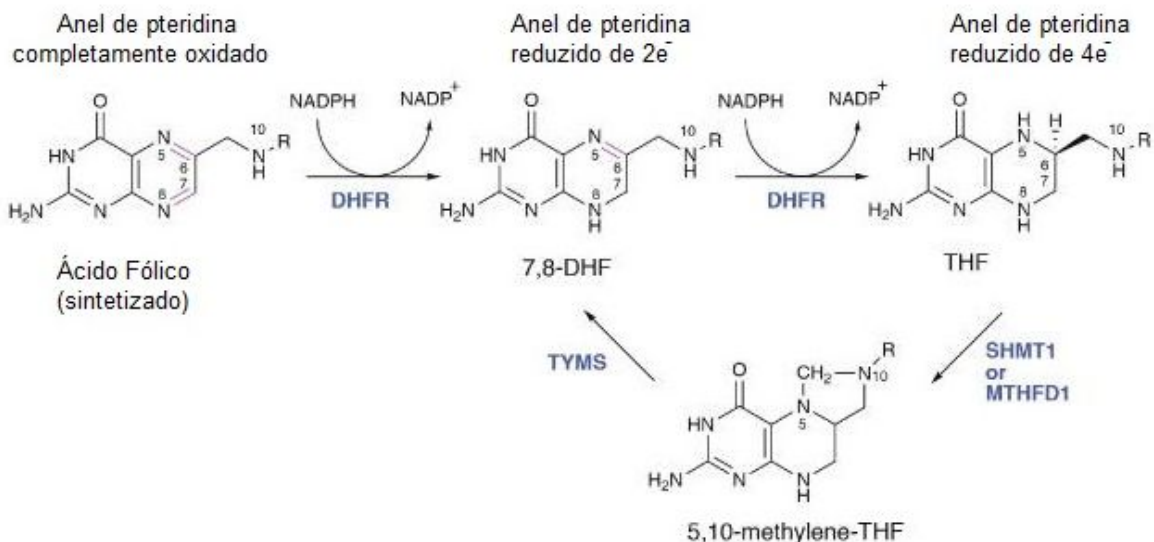


Fig. 2 - Reações de oxirredução do anel de pteridina dos folatos (NADP = Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida; DHFR = Diidrofolato redutase; 7,8-DHF = 7,8-diidrofolato; THF = tetraidrofolato; 5,10-metileno-THF

= 5,10-metileno-tetraidrofolato; SHMT1 = Serina hidroximetiltransferase 1; MTHFD1 = Metilenotetraidrofolato desidrogenase 1; TYMS = Timidilato sintetase) (Adaptado de ZHENG; CANTLEY, 2018).

Embora o anel de pteridina nos folatos seja capaz de sofrer reações de oxirredução, essa capacidade raramente é usada. Uma exceção notável ocorre na reação catalisada por timidilato sintase (Fig. 2), na qual o anel de folato pteridina sofre uma oxidação de dois elétrons. Para sustentar os níveis de THF, portanto, o DHFR deve agir a jusante da timidilato sintase para reciclar o DHF de volta ao THF (ZHENG; CANTLEY, 2018).

Os folatos possuem um centro assimétrico em C-6, o que confere estereoespecificidade na orientação dos átomos de hidrogênio na redução do sistema de pteridina; isto é, eles se somam aos carbonos 6 e 7 em posições abaixo do plano do anel pirazina. Os espectros de absorção de UV dos folatos são caracterizados pelas contribuições independentes das porções pterina e 4-aminobenzoíla; a maioria tem absorção máxima na região de 280-300 nm (COMBS; MCCLUNG, 2017).

O ácido fólico (ácido pteroilmonoglutâmico) é uma substância cristalina amarelo-laranja que é solúvel em água, mas insolúvel em etanol ou em solventes orgânicos menos polares. É instável à luz, às condições ácidas ou alcalinas, aos agentes redutores e, exceto na forma seca, ao calor. É reduzido enzimaticamente *in vivo* (ou *in vitro* com um redutor como o ditionito), primeiro para ácido 7,8-diidrofolico e depois para THF; ambos os compostos são instáveis em ambientes aeróbicos e devem ser protegidos pela presença de um antioxidante (por exemplo, ácido ascórbico, 2-mercaptoetanol) (COMBS; MCCLUNG, 2017).

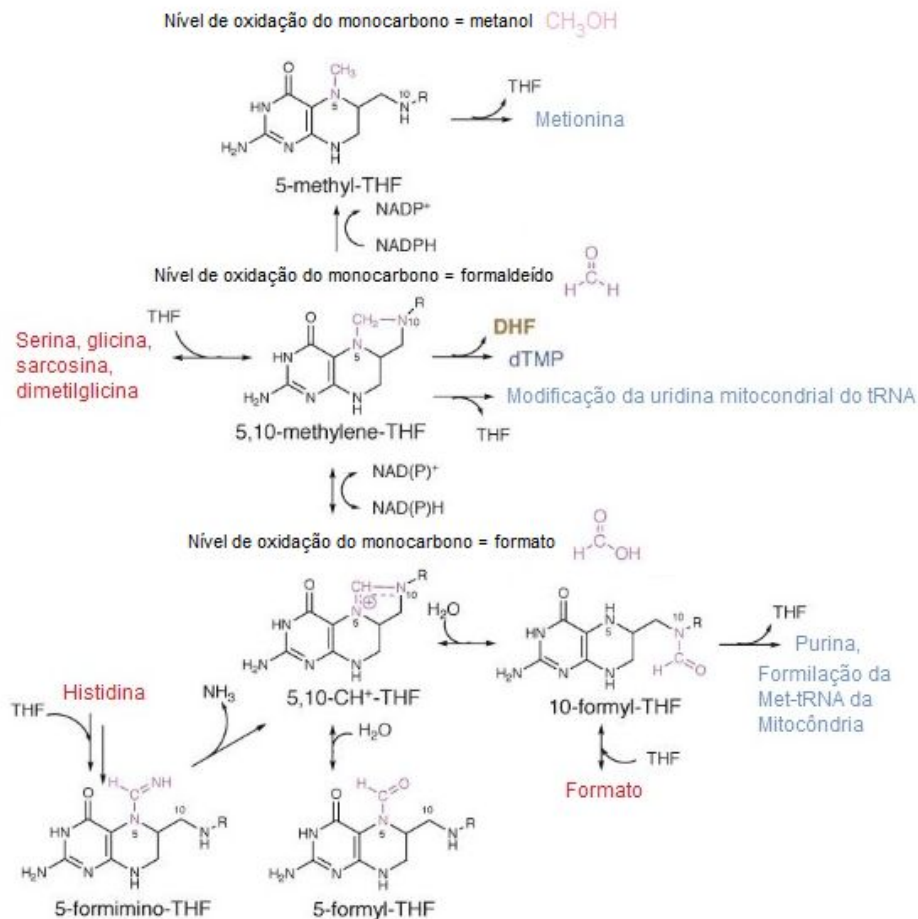


Fig. 3 - A unidade monocarbono é derivada de doadores como a serina, por exemplo, existe em três diferentes estados de oxidação e é usada para vários processos bioquímicos. (NADP = Fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida; THF = Tetraidrofolato; 5-metil-THF = 5-metil-tetraidrofolato; DHF = Dihidrofolato; dTMP = Monofosfato de desoxitimidina; 5,10-metileno-THF = 5,10-metileno-tetraidrofolato; 5,10-CH<sup>+</sup>-THF = ácido 5,10-meteniltetraidrofólico; 10-formil-THF = 10-formil-tetraidrofolato; 10-formimino-THF = 10-formimino-tetraidrofolato) (Adaptado de ZHENG; CANTLEY, 2018).

### 3. METABOLISMO

Após a ingestão, os folatos são absorvidos no duodeno e jejuno, onde os poliglutamatos são hidrolisados em monoglutamatos pela enzima glutamato-carboxipeptidase II (GCPII). A absorção se dá por 2 proteínas transportadoras principais dos enterócitos: o transportador de folato reduzido (RFC-1) e o transportador de folatos acoplado a prótons (PCFT), que depende de pH ácido. Quando o ácido fólico é ingerido em altas doses, a absorção se torna menos eficiente devido à saturação dos transportadores acoplados a prótons.

Alguns resíduos de monoglutamatos podem ser absorvidos por difusão passiva (BRITO *et. al*; 2012).

O metabolismo do folato, que suporta um conjunto mais amplo de transformações conhecido como metabolismo de monocarbono, é um processo metabólico universal que serve para ativar e transferir unidades monocarbono para processos biossintéticos, incluindo síntese de purina e timidina e remetilação de homocisteína. As células eucarióticas mobilizam múltiplas fontes de carbono para o metabolismo do monocarbono. Serina, glicina, formato, histidina e as espécies de metilglicina derivadas da colina (sarcosina e dimetilglicina) podem contribuir diretamente para o pool de monocarbono ligado ao THF. Quantitativamente, colina, serina e glicina são as fontes dietéticas mais importantes de unidades de monocarbono. Além de apoiar os processos biossintéticos, o metabolismo de monocarbono desempenha um papel fundamental no catabolismo desses nutrientes (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

Entre os vários doadores de monocarbono, apenas três são capazes de alimentar diretamente o pool de monocarbono ligado ao folato citosólico: histidina, serina e formato. A degradação da histidina gera 5-formimino-THF, que é convertido em 5,10-metileno-THF no citosol pela formimidoiltransferase ciclodeaminase (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

A serina, que pode ser sintetizada a partir da glicose, mas em condições típicas em mamíferos provém principalmente da ingestão de proteína na dieta, pode alimentar diretamente o pool citosólico de monocarbono via SHMT1 (Serina hidroximetiltransferase) (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

Dentro das mitocôndrias, as unidades monocarbono podem ser feitas de serina, glicina, sarcosina ou dimetilglicina e excretadas no citosol como formato. SHMT2 converte a serina em uma unidade monocarbono e glicina, que pode ser posteriormente metabolizada pelo sistema de clivagem da glicina (GCS). O GCS é um complexo de quatro enzimas mitocondrial localizado que descarboxila a glicina para formar CO<sub>2</sub> e desamina o carbono remanescente para formar 5,10-metileno-THF mitocondrial (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

A colina é um nutriente dietético importante que suporta a síntese de metionina independente do folato e, por meio da dimetilglicina resultante, os pools de monocarbono ligados ao folato. No fígado, a colina pode ser usada para a síntese do grupo principal de lipídios ou catabolizada em dimetilglicina. O catabolismo da

colina começa com sua oxidação mitocondrial em duas etapas em trimetilglicina (betaína). No citosol, a betaína remetila a homocisteína em uma reação independente de folato catalisada por BHMT. Depois de doar um grupo metil à homocisteína, a betaína se torna dimetilglicina, que pode render unidades 1C adicionais por meio de reações mitocondriais dependentes de folato: a dimetilglicina desidrogenase (DMGDH) produz sarcosina e a sarcosina desidrogenase (SARDH) produz glicina (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

O formato circulante é outra fonte de monocarbono. Além de ser um produto do metabolismo do folato, o formato também pode ser produzido a partir de processos independentes de folato, incluindo a via de degradação do triptofano da quinurenina, o ciclo de poliamina / metionina e a via de desintoxicação do metanol. As concentrações de formato livre no soro de mamíferos variam de 20 a 50  $\mu\text{M}$  e se originam tanto de fontes dietéticas quanto de processos metabólicos internos. O formato é normalmente considerado uma toxina e é responsável pela acidose metabólica resultante do envenenamento por metanol ou formaldeído. O fluxo de glicina para serina catalisado por SHMT1 consome unidades de monocarbono e pode servir à função biológica de desintoxicação de formato (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

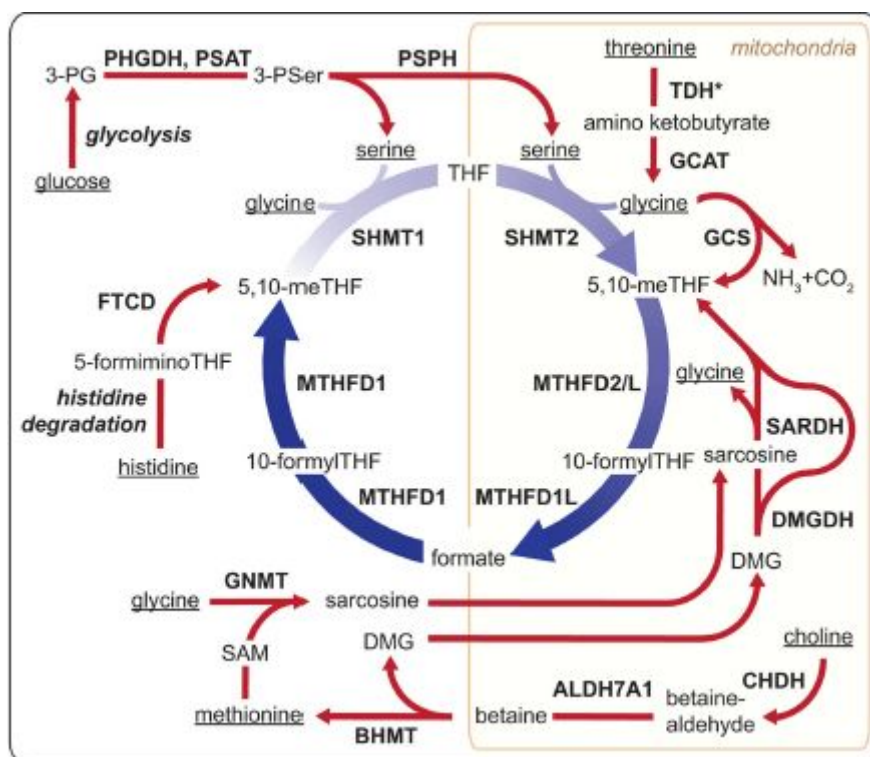


Fig. 4 - Principais fontes de unidades monocarbono na célula de mamífero. As fontes 1C se originam na dieta e são metabolizadas para gerar unidades monocarbono. Fontes de monocarbono na dieta estão sublinhadas e incluem glicose, treonina, metionina, glicina, serina, histidina e colina. TDH \*, TDH humano codifica um pseudogene sem atividade catalítica funcional; 3PG, 3-fosfoglicerato; 3PSer, 3-fosfoserina; DMG, dimetilglicina; TDH, L-treonina desidrogenase; GCAT, glicina C-acetiltransferase; GCS, sistema de clivagem de glicina; SARDH, sarcosina desidrogenase; DMGDH, dimetilglicina desidrogenase; CHDH, colina desidrogenase; ALDH7A1, membro da família A1 da aldeído desidrogenase 7; BHMT, betaína-homocisteína S-metiltransferase; GNMT, glicina N-metiltransferase; FTCD, formimidoiltransferase ciclodeaminase; PHGDH, fosfoglicerato desidrogenase; PSAT, fosfoserina aminotransferase; PSPH, fosfoserina fosfatase (DUCKER; RABINOWITZ, 2017).

O folato natural predominante na dieta e no sangue de humanos e roedores é o 5-metil-THF. A utilização dessa forma nas células começa com a transferência de um grupo metil para a homocisteína, em uma reação dependente da vitamina B12 mediada pela metionina sintetase, para formar metionina (Fig. 5). O THF não substituído é liberado e reage com o formato (via 10-formil-THF sintetase) para produzir 10-formil-THF, que doa dois carbonos para a síntese do anel de purina em reações mediadas primeiro por  $\beta$ -glicinamida-ribonucleotídeo (GAR) transformilase e depois por ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AICAR) transformilase. O 10-formilTHF também sofre desidratação em 5,10-metenil-THF que, por sua vez, é reduzido para 5,10-metileno-THF. 5,10-Metileno-THF também é formado a partir de THF pela serina-hidroximetiltransferase que interconverte serina em glicina. 5,10-Metileno-THF é reduzido em uma reação irreversível por 5,10-metileno-THF redutase (MTHFR) para 5-metil-THF. 5,10-Metileno-THF é necessário para a síntese *de novo* de timidilato, catalisada pela timidilato sintase, na qual uma porção de um carbono é transferida para desoxiuridilato junto com um equivalente redutor do anel B de pteridina. Isso resulta na oxidação da porção THF em DHF. Devido à sua rapidez e irreversibilidade, esta reação tem o potencial de esgotar os cofatores celulares do THF que se interconvertem rapidamente em 5,10-metileno-THF por ação da massa à medida que este folato é oxidado. No entanto, os níveis de cofator THF são mantidos devido à rápida redução de DHF em THF, mediada pela diidrofolato redutase (DHFR). Quando DHFR é inibido por metotrexato (MTX), aminopterina ou a talotrexina (PT523), há uma rápida interconversão de cofatores de THF em DHF, resultando na cessação de processos dependentes de um carbono (ZHAO *et. al.*, 2009).



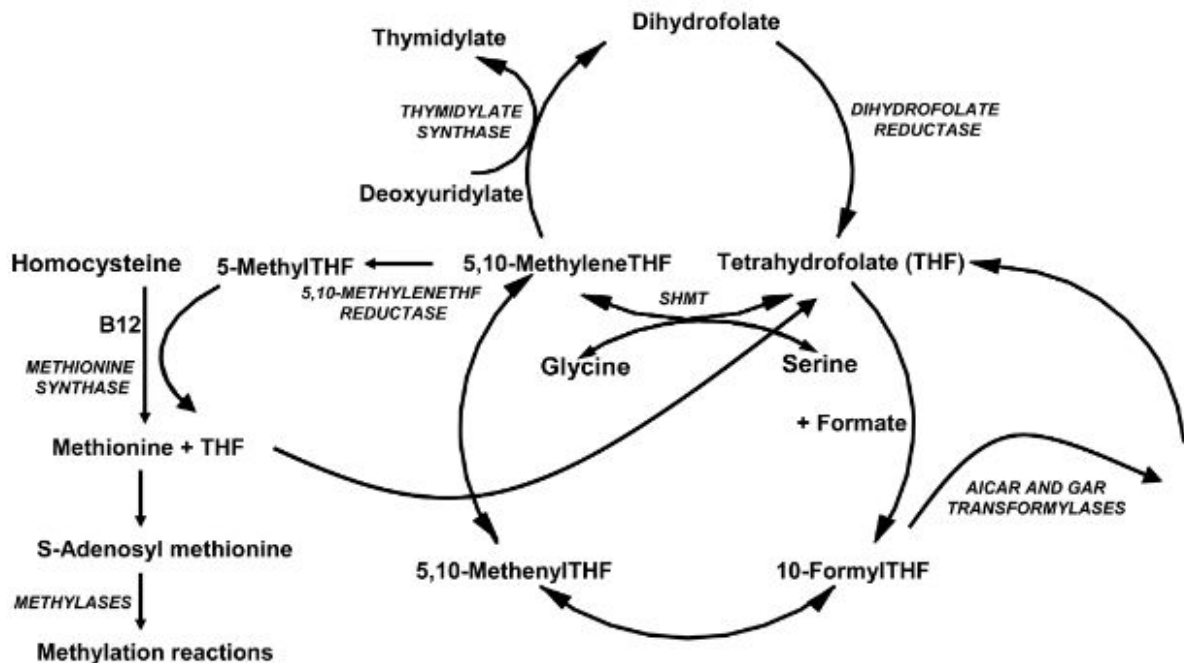


Fig. 5 - Vias metabólicas do folato. O 5-metil-THF entra no ciclo metabólico após o transporte para as células onde, com a homocisteína, é utilizado na síntese da metionina mediada pela metionina sintase e vitamina B12. O produto THF, então, adquire um carbono de formato ou serina, nas posições N5, N10, ou compartilhado entre as posições N5 e N10 que, por meio de uma série de interconversões, resulta em várias outras formas de folato que fornecem carbonos para a síntese de purina, timidilato e metionina (AICAR, ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida; GAR,  $\beta$ -glicinamida-ribonucleotídeo; SHMT, serina-hidroximetiltransferase). (ZHAO et. al., 2009).

O ciclo do folato se acopla com o ciclo da metionina para formar uma via metabólica bicíclica que circula unidades de carbono como parte de um processo conhecido como metabolismo do monocarbono (1C). Esses dois ciclos também se ligam à via de trans-sulfuração, que desempenha um papel crítico na regulação do estado redox pela produção de glutatona (KONNO et. al., 2017).

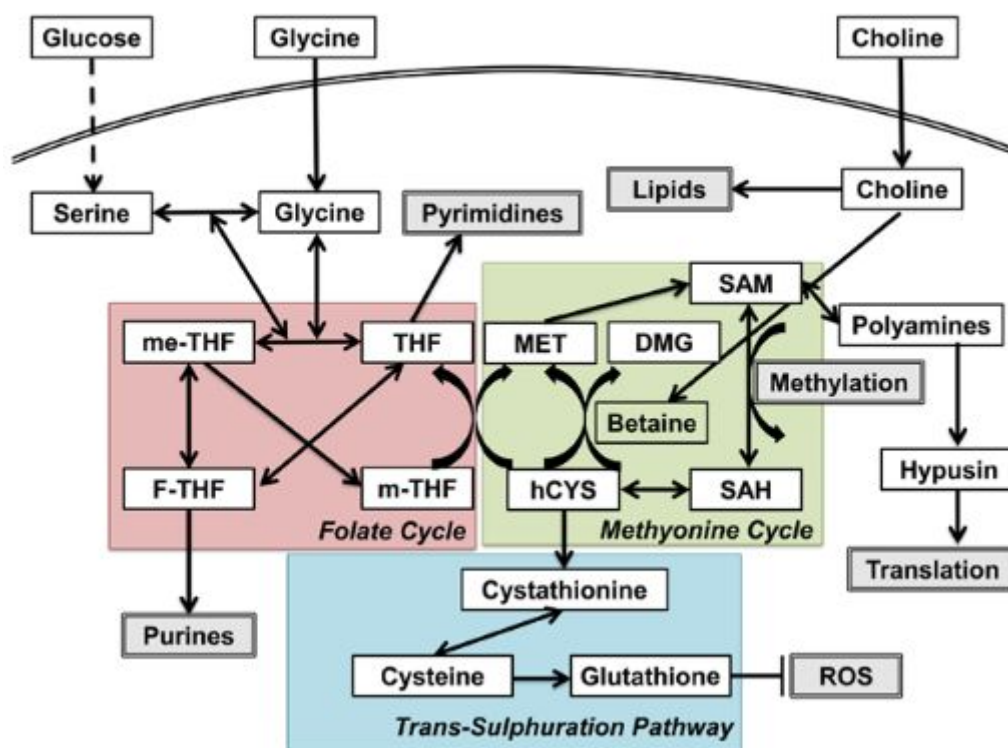


Fig. 6 - Funções multifacetadas do metabolismo do monocarbono. THF, ácido tetraidrofólico; me-THF, ácido N5N10-metileno-tetraidrofólico; m-THF, ácido N5-metil-tetraidrofólico; F-THF, ácido N10-formil-tetraidrofólico; MET, metionina; SAM, S-adenosilmetionina; SAH, S-adenosil-I-homocisteína; hCYS, homocisteína; DMG, dimetilglicina; ROS, espécies reativas de oxigênio (KONNO et. al., 2017).

### 3.1. Transportadores de Folato

Devido à natureza hidrofílica da molécula de folato carregada, há difusão passiva mínima através das membranas celulares, sendo necessários transportadores altamente específicos para mediar a absorção intestinal de folato e o transporte de folatos para os tecidos sistêmicos (ZHAO *et. al.*, 2009).

O transportador de folato reduzido (RFC, SLC19A1) foi o primeiro transportador de folato descrito nos níveis cinético, termodinâmico e molecular. O gene que codifica a RFC humana (hRFC) está localizado no cromossomo 21q22.3. O Km para influxo de 5-metil-THF, 5-formil-THF e MTX mediado por RFC está na faixa de 3–7  $\mu\text{M}$ ; RFC também possui baixa afinidade para o ácido fólico ( $K_i \sim 150\text{--}200 \mu\text{M}$ ) (ZHAO *et. al.*, 2009).

O RFC gera apenas pequenos gradientes químicos transmembrana. No entanto, os folatos são carregados negativamente devido aos dois grupos carboxila do glutamato que são totalmente ionizados em pH fisiológico. Quando isso é

considerado no contexto do potencial de membrana, o RFC produz uma diferença substancial de potencial eletroquímico para folatos através das membranas celulares. Este transportador é expresso de forma ubíqua com padrões de localização (por exemplo, intestino, hepatócitos, células epiteliais renais, plexo coróide) que sugerem seu papel integral em funções de tecido especializadas importantes para a homeostase do folato *in vivo* (ZHAO *et. al.*, 2009).

O transportador de folato acoplado a prótons (PCFT) é um transportador de folato recentemente descoberto (SLC46A1). Existem dois outros membros desta família (SLC46A2 e SLC46A3), mas suas funções não são conhecidas. O gene que codifica o PCFT humano está localizado no cromossomo 17q11.2. O PCFT é um transportador de folato de alta afinidade com um baixo pH ótimo. Sua identificação explica a base molecular para as atividades de transporte de folato de baixo pH, há muito reconhecidas, em células normais e malignas de mamíferos (ZHAO *et. al.*, 2009).

O transporte de folato mediado por PCFT humanos é eletrogênico, indicando que há uma translocação líquida de cargas positivas conforme cada molécula de folato é transportada. Sendo os folatos ânions bivalentes, mais dois prótons devem ser co-transportados com cada molécula de folato para contabilizar a carga positiva do complexo proton-folato de PCFT. Portanto, o PCFT funciona como um simportador de folato-próton: o fluxo descendente de prótons por PCFT é acoplado ao fluxo ascendente de folatos nas células via PCFT (ZHAO *et. al.*, 2009).

### **3.2. Receptores de Folato**

Os receptores de folato (FR) são proteínas de ligação ao folato de afinidade muito alta, codificadas por três genes distintos designados  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , localizados no cromossomo 11. FRs são proteínas homólogas (68-79% de sequências de aminoácidos idênticas), caracterizadas por diferentes padrões de expressão do tecido. FR $\alpha$  e FR $\beta$  são proteínas ancoradas por GPI (glicosilfosfatidilinositol) que medeiam o transporte de folato (ZHAO *et. al.*, 2009).

Os FRs têm alta afinidade para o ácido fólico (Kd 1-10 nM). FR $\alpha$  e FR $\beta$  humanas exibem diferentes especificidades para diastereômeros (6S) e (6R) de folatos reduzidos, tais como 5-metil-THF e 5-formil-THF. A afinidade de ligação 50 vezes menor de (6S) 5-metil THF para FR $\beta$  em comparação com FR $\alpha$  foi atribuída a

Leu49, Phe104 e Gly164 em FR $\beta$ , pois a substituição desses resíduos pelos resíduos correspondentes de FR $\alpha$  (Ala, Val e Glu, respectivamente) reconstituiu o fenótipo FR $\alpha$  (ZHAO *et. al.*, 2009).

Mecanicamente, a internalização de folato por FRs associadas à membrana envolve uma endocitose mediada por receptor. O processo é iniciado quando uma molécula de folato se liga a um FR na superfície da célula. Isso é seguido pela invaginação da membrana plasmática naquele local e pela formação de uma vesícula (endossomo), que migra para o citoplasma, onde é acidificada a um pH de 6,5, resultando na dissociação do folato do complexo FR. O ligante de folato é então exportado para o citoplasma (ZHAO *et. al.*, 2009).

FR $\alpha$  é expresso em células epiteliais do rim, plexo coróide, retina, útero e placenta. Nas células do túbulo renal proximal, FR $\alpha$  é expresso na superfície apical (luminal); no epitélio pigmentar da retina, é expresso na membrana basolateral; também é expresso em tumores, particularmente adenocarcinomas não mucinosos do ovário, útero e colo do útero. Para carcinomas ovarianos, a expressão de FR $\alpha$  se correlaciona com o grau e estágio histológico. FR $\alpha$  é regulado negativamente pelo receptor de estrogênio. A dexametasona, um agonista do receptor de glicocorticóide, é um regulador positivo de FR $\alpha$  (ZHAO *et. al.*, 2009).

FR $\beta$  é expresso durante a mielopoiese normal e está presente na placenta, baço, timo e em monócitos CD34<sup>+</sup>. Também é expresso em blastos leucêmicos na leucemia mielóide crônica e na leucemia mielóide aguda (LMA). Na LMA, a expressão de FR $\beta$  é induzida por tratamento com agonistas do receptor de retinoide, incluindo o ácido trans-retinóico. Isso é independente da diferenciação celular ou do status de proliferação e não foi observado em células não mielóides (ZHAO *et. al.*, 2009).

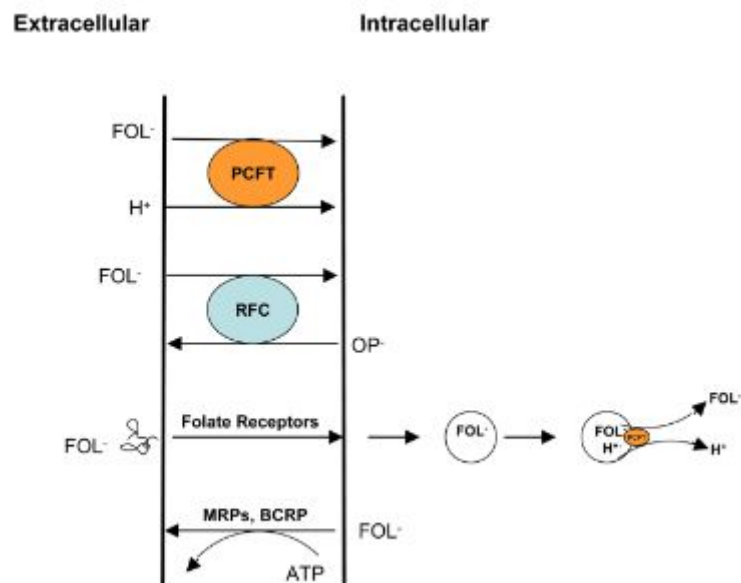


Fig. 7 - Esquema dos transportadores de folato conhecidos. O transportador de folato acoplado a prótons (PCFT) é um simportador de folato (FOL<sup>-</sup>)-H<sup>+</sup> que funciona de forma mais eficiente em ambiente extracelular ácido. O transportador de folato reduzido (RFC) é um trocador de ânions que utiliza o gradiente de fosfato orgânico transmembrana (OP<sup>-</sup>) para o transporte para dentro das células. Receptores de folato (FRs)  $\alpha$  e  $\beta$  são proteínas de ligação ao folato de alta afinidade que transportam folatos para as células por meio de um mecanismo endocítico. Uma vez no citoplasma, a vesícula se acidifica, o folato é liberado do receptor e é exportado do endossomo via PCFT. Monoglutamatos de folato são exportados das células por meio das proteínas de resistência associadas a múltiplas drogas (MRPs) e da proteína resistente ao câncer de mama (BCRP) (ZHAO et. al., 2009).

### 3.3. Excreção de Folato

O fígado absorve rapidamente de 10 a 20% do folato alimentar, com preferência por derivados não metilados e não reduzidos, enquanto os tecidos periféricos são enriquecidos em derivados funcionais reduzidos e metilados. O folato é armazenado principalmente no fígado. Os folatos hepáticos são parcialmente excretados na circulação entero-hepática biliar e reabsorvidos. Este é um dos mecanismos envolvidos na recirculação do folato. Com relação à eliminação renal, o folato é filtrado pelo glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. A excreção urinária diária de folatos intactos está entre 1 a 12 mg. Quando a concentração sérica de folato plasmático é muito alta, é possível a saturação da capacidade de reabsorção renal; neste caso, os derivados do folato são excretados na urina. Devido à possível produção pela microbiota intestinal, os níveis de folato fecal são bastante elevados (CHANGO et. al., 2013).

### 3.4. Funções Bioquímicas do Folato

O folato faz a mediação da transferência de unidades de monocarbono para reações bioquímicas inter-relacionadas. Portanto, os derivados de folato em células são usados como co-substratos que doam unidades de carbono único para uma variedade de reações sintéticas que são centrais para a viabilidade celular, incluindo a síntese de aminoácidos contendo enxofre a partir de homocisteína, metilação de DNA-citosina; e síntese, replicação e reparo de DNA (CHANGO et. al., 2013).

#### *Remetilação da Homocisteína*

A metionina sintetizada intracelularmente, junto com fontes exógenas, está disponível para incorporação em proteínas ou processamento posterior pelo ciclo da metionina (Fig. 8). A próxima etapa no ciclo da metionina é a formação de S-adenosil-metionina (AdoMet) a partir da metionina e adenosina trifosfato pela metionina adenosiltransferase (MAT). MAT consiste em uma isoenzima específica do fígado (MAT1A) e uma isoenzima expressa de forma ubíqua (MAT2A) cuja atividade enzimática é regulada por uma subunidade associada (MAT2B). A disfunção de MAT1A está geneticamente ligada a um distúrbio metabólico inato de hipermetioninemia, enquanto MAT2A está ligado à predisposição para aneurismas da aorta torácica (FROESE et. al., 2019).

A S-adenosil-metionina é o principal doador de metila em reações biológicas de transmetilação, agindo como substrato para uma infinidade de metiltransferases (MTs). Estima-se que 1% dos genes humanos codificam MTs. Essas enzimas estão envolvidas em várias vias celulares e são responsáveis pela metilação de metabólitos, DNA, RNA e proteínas, incluindo histonas. Após a transferência do grupo metil, forma-se a S-adenosil-homocisteína (AdoHcy). A reação prossegue na direção direta *in vivo*, desde que os produtos sejam removidos. Para este fim, AdoHcy é processado em homocisteína e adenosina pela S-adenosil-homocisteína hidrolase (AHCY). A mutação de AHCY é outra causa de hipermetioninemia. A formação bem-sucedida de homocisteína por AHCY completa o ciclo da metionina, criando uma molécula de homocisteína que pode ser

remetilada por MS ou combinada com serina para formar cistationina por cistationina beta-sintase como a primeira etapa na via de transulfuração (FROESE *et. al.*, 2019).

Alternativamente, a homocisteína pode ser remetilada pela betaína homocisteína metiltransferase, uma enzima que é mais fortemente expressa no fígado e rim e pode desempenhar um papel substancial na produção de metionina nesses tecidos (FROESE *et. al.*, 2019).

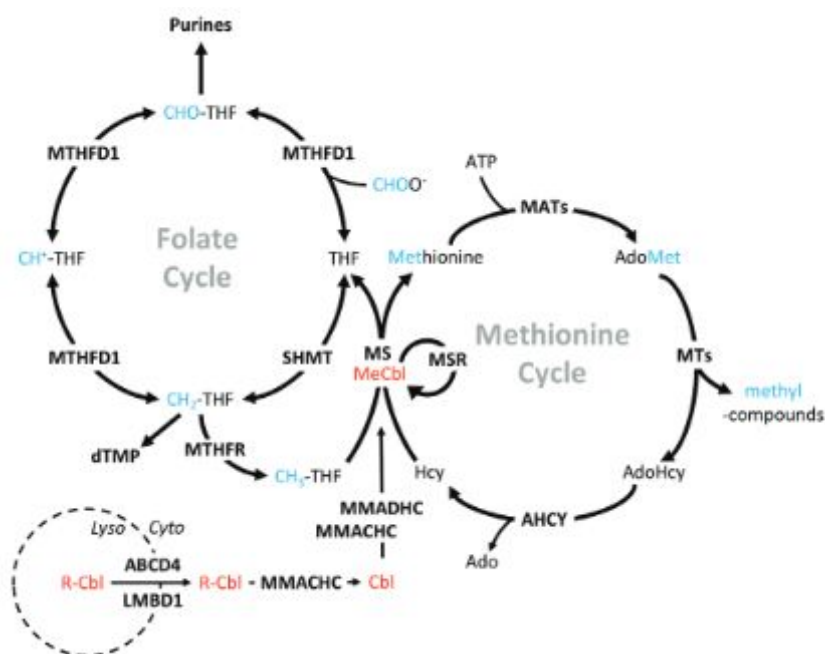


Fig. 8 - A via de remetilação representada através do ciclo do folato, ciclo da metionina e produção intracelular de Metilcobalamina (MeCbl). As setas representam as reações enzimáticas. Os nomes das proteínas estão em negrito. As formas da cobalamina estão em vermelho. Grupos de monocarbono originados de formato e terminando em compostos metilados estão representados em azul. ABCD4, membro 4 da subfamília D do transportador ABC (ATP-binding cassette); Ado, adenosina; AdoHcy, adenosil-homocisteína; AdoMet, S-adenosil-metionina; AHCY, adenosil-homocisteinase; ATP, trifosfato de adenosina; Cbl, cobalamina (sem ligando axial superior); CH<sup>+</sup>-THF, 5,10-metenil-tetraidrofolato; CH<sub>2</sub>-THF, 5,10-metileno-tetraidrofolato; CH<sub>3</sub>-THF, 5-metil-tetraidrofolato; CHO-THF, 10-formil-tetraidrofolato; CHOO<sup>-</sup>, formato; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; Cyto, citosol; LMBD1, domínio-contido 1 ligado ao receptor de membrana reagente a lipocalina-1; Lyso, lisossoma; MATs, metionina adenosil-transferases; MeCbl, metilcobalamina; MMACHC, acidúria metilmalônica tipo cbIC (cobalamina C) com homocistinúria; MMADHC, acidúria metilmalônica do tipo cbID (cobalamina D) com homocistinúria; MS, metionina sintase; MSR, metionina sintase redutase; MTHFD1, metileno-tetraidrofolato desidrogenase 1, ciclohidrolase e formil-tetraidrofolato sintetase 1; MTHFR, metileno-tetraidrofolato redutase; MTs, metiltransferases; RCbl, cobalamina com ligante axial superior (por exemplo, ciano-, hidroxo-); SHMT, serina hidroximetiltransferase (FROESE *et. al.*, 2019).

### *Regulação Epigenética e Reações de Transmetilação*

A transmetilação é essencial para a síntese ou modificações pós-tradução de muitas moléculas, como DNA, RNA, fosfolipídios, histonas, neurotransmissores e muitas outras moléculas. A metilação do DNA-citosina é um processo epigenético bem documentado no contexto da carcinogênese. DNA metiltransferases (DNMTs) são as enzimas responsáveis pela transferência do grupo metil de S-adenosil-metionina para citosina em sequências de CG. Assim, o metabolismo do folato nesses processos epigenéticos causa grande impacto e a rede do metabolismo de monocarbono mediado pelo folato é um tópico de pesquisa biológica importante, fundamental para a saúde pública (CHANGO *et. al.*, 2013).

No contexto epigenético, o folato também é importante para a metilação das histonas. O fato de que o folato participa da desmetilação enzimática das histonas fornece uma nova visão do papel do folato no controle epigenético da expressão gênica em nível de histonas (CHANGO *et. al.*, 2013).

### *Síntese de DNA e estabilidade genômica*

Quando a metilação do dUMP pela timidilato sintetase forma dTMP inadequado, o dUMP se acumula e, como resultado, as polimerases de DNA incorporam incorretamente o uracil na fita de DNA recém-sintetizada em vez da timina. As atividades relativas da timidilato sintetase e MTHFR podem determinar a probabilidade de MTHF (metil-tetraidrofolato) doar seu grupo monocarbono para síntese de uracila ou para a via de remetilação da homocisteína. Isso sugere que defeitos genéticos em uma ou ambas as enzimas podem afetar a via (CHANGO *et. al.*, 2013).

## **4. INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS**

Vários medicamentos, como metotrexato, aminopterina, pirimetamina, trimetoprima e triantereno, afetam o metabolismo do folato pela inibição de DHFR (Diidrofolato redutase). O folato é necessário para a síntese de timidilato, um nucleotídeo necessário especificamente para a síntese de DNA. A função normal do



DHFR é reduzir o DHF (Diidrofolato) produzido no ciclo do timidilato de volta ao THF (Tetraidrofolato). A atividade da timidilato sintetase é expressa apenas em células em replicação e é maior em células de crescimento rápido. Conseqüentemente, fármacos direcionados para DHFR, como o metotrexato, têm se mostrado agentes quimioterápicos eficazes, pois são inibidores seletivos de células de crescimento rápido (PIETRZIK *et. al.*, 2010).

Baixas doses de metotrexato são usadas extensivamente para o tratamento da artrite reumatóide e também para o tratamento de outras doenças reumáticas sistêmicas e psoríase. A sua eficácia terapêutica não demonstrou ser influenciada pela administração oral de derivados de folato. Uma meta-análise de nove estudos indica que a suplementação de ácido fólico reduz a toxicidade do metotrexato sem reduzir sua eficácia (PIETRZIK *et. al.*, 2010).

Embora os suplementos de ácido fólico não pareçam influenciar a eficácia do tratamento com metotrexato em baixas doses, é esperado que o uso de metotrexato e outros fármacos que visam o DHFR interfiram na utilização metabólica do ácido fólico, que requer sua redução para THF por DHFR. Como o ácido fólico é um fraco substrato para DHFR humano, a redução inicial para DHF ocorre lentamente e seria muito prejudicada por inibidores de DHFR. Além disso, o fígado humano varia muito em sua capacidade de reduzir o ácido fólico. DHFR não está envolvido na utilização metabólica de L-5-metil-THF e outros folatos reduzidos de ocorrência natural. Assim, um potencial de interação consideravelmente reduzido com os inibidores de DHFR é esperado durante a absorção após a administração oral de L-5-metil-THF em comparação com o ácido fólico (PIETRZIK *et. al.*, 2010).

## **5. RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DIETÉTICA**

As recomendações de ingestão de folato e outros nutrientes são fornecidas nas Dietary Reference Intakes (DRIs) desenvolvidas por um comitê de especialistas do Food and Nutrition Board (FNB) nas Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina dos Estados Unidos (U.S. Department of Health & Human Services). DRI é o termo geral para um conjunto de valores de referência usados para planejar e avaliar a ingestão de nutrientes por pessoas saudáveis. Esses valores, que variam por idade e sexo, incluem:

- Ingestão dietética recomendada (RDA): nível médio diário de ingestão suficiente para atender às necessidades de nutrientes de quase todos (97% -98%) indivíduos saudáveis; freqüentemente usado para planejar dietas nutricionalmente adequadas para indivíduos.
- Ingestão adequada (IA): presume-se que a ingestão neste nível garanta a adequação nutricional; estabelecido quando a evidência é insuficiente para desenvolver um RDA.
- Necessidade Média Estimada (EAR): Nível médio diário de ingestão estimado para atender às necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis; geralmente usado para avaliar a ingestão de nutrientes por grupos de pessoas e para planejar dietas nutricionalmente adequadas para eles; também pode ser usado para avaliar a ingestão de nutrientes pelos indivíduos.
- Nível de ingestão superior tolerável (UL): A ingestão máxima diária que provavelmente não causa efeitos adversos à saúde.

Os dados da ingestão dietética recomendada de folato apresentados nas tabelas são baseados no Institute of Medicine. No Brasil, ainda não há recomendação oficial específica.

O FNB desenvolveu a unidade equivalentes de folato na dieta (DFEs) para refletir a maior biodisponibilidade do ácido fólico do que do folato alimentar. Estima-se que pelo menos 85% do ácido fólico esteja biodisponível quando ingerido com alimentos, enquanto apenas cerca de 50% do folato naturalmente presente nos alimentos está biodisponível. A equivalência é:

- 1 µg DFE = 1 µg de folato alimentar
- 1 µg DFE = 0,6 µg de ácido fólico de alimentos fortificados ou suplementos dietéticos consumidos com alimentos
- 1 µg DFE = 0,5 µg de ácido fólico de suplementos dietéticos tomados com o estômago vazio

## Ingestão dietética de referência e ingestão adequada do ácido fólico

Faixa Etária	Homens	Mulheres	Gravidez	Lactação
<b>0 a 6 meses</b>	65 µg DFE*	65 µg DFE*	--	--
<b>7 a 12 meses</b>	80 µg DFE*	80 µg DFE*	--	--
<b>1 a 3 anos</b>	150 µg DFE	150 µg DFE	--	--
<b>4 a 8 anos</b>	200 µg DFE	200 µg DFE	--	--
<b>9 a 13 anos</b>	300 µg DFE	300 µg DFE	--	--
<b>14 a 18 anos</b>	400 µg DFE	400 µg DFE	600 µg DFE	500 µg DFE
<b>Acima de 19 anos</b>	400 µg DFE	400 µg DFE	600 µg DFE	500 µg DFE

\* *Ingestão Adequada (IA)*

### COMPARAÇÃO: Ingestão dietética de referência e ingestão adequada

Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes, Vitamins  
Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies

Life Stage Group	Vitamin A (µg/d) <sup>a</sup>	Vitamin C (mg/d)	Vitamin D (µg/d) <sup>b,c</sup>	Vitamin E (mg/d) <sup>d</sup>	Vitamin K (µg/d)	Thiamin (mg/d)	Riboflavin (mg/d)	Niacin (mg/d) <sup>e</sup>	Vitamin B <sub>6</sub> (mg/d)	Folate (µg/d) <sup>f</sup>	Vitamin B <sub>12</sub> (µg/d)	Pantothenic Acid (mg/d)	Biotin (µg/d)	Choline (mg/d) <sup>g</sup>
<b>Infants</b>														
0–6 mo	400*	40*	10*	4*	2.0*	0.2*	0.3*	2*	0.1*	65*	0.4*	1.7*	5*	125*
6–12 mo	500*	50*	10*	5*	2.5*	0.3*	0.4*	4*	0.3*	80*	0.5*	1.8*	6*	150*
<b>Children</b>														
1–3 y	300	15	15	6	30*	0.5	0.5	6	0.5	150	0.9	2*	8*	200*
4–8 y	400	25	15	7	55*	0.6	0.6	8	0.6	200	1.2	3*	12*	250*
<b>Males</b>														
9–13 y	600	45	15	11	60*	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8	4*	20*	375*
14–18 y	900	75	15	15	75*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5*	25*	550*
19–30 y	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5*	30*	550*
31–50 y	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.3	400	2.4	5*	30*	550*
51–70 y	900	90	15	15	120*	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4 <sup>h</sup>	5*	30*	550*
> 70 y	900	90	20	15	120*	1.2	1.3	16	1.7	400	2.4 <sup>h</sup>	5*	30*	550*
<b>Females</b>														
9–13 y	600	45	15	11	60*	0.9	0.9	12	1.0	300	1.8	4*	20*	375*
14–18 y	700	65	15	15	75*	1.0	1.0	14	1.2	400 <sup>i</sup>	2.4	5*	25*	400*
19–30 y	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.3	400 <sup>i</sup>	2.4	5*	30*	425*
31–50 y	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.3	400 <sup>i</sup>	2.4	5*	30*	425*
51–70 y	700	75	15	15	90*	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4 <sup>h</sup>	5*	30*	425*
> 70 y	700	75	20	15	90*	1.1	1.1	14	1.5	400	2.4 <sup>h</sup>	5*	30*	425*
<b>Pregnancy</b>														
14–18 y	750	80	15	15	75*	1.4	1.4	18	1.9	600 <sup>j</sup>	2.6	6*	30*	450*
19–30 y	770	85	15	15	90*	1.4	1.4	18	1.9	600 <sup>j</sup>	2.6	6*	30*	450*
31–50 y	770	85	15	15	90*	1.4	1.4	18	1.9	600 <sup>j</sup>	2.6	6*	30*	450*
<b>Lactation</b>														
14–18 y	1,200	115	15	19	75*	1.4	1.6	17	2.0	500	2.8	7*	35*	550*
19–30 y	1,300	120	15	19	90*	1.4	1.6	17	2.0	500	2.8	7*	35*	550*
31–50 y	1,300	120	15	19	90*	1.4	1.6	17	2.0	500	2.8	7*	35*	550*

NOTE: This table (taken from the DRI reports, see <http://www.nationalacademies.org>) presents Recommended Dietary Allowances (RDAs) in bold type and Adequate Intakes (AIs) in ordinary type followed by an asterisk (\*). An **EAR** is the average daily dietary intake level sufficient to meet the nutrient requirements of nearly all (97–98 percent) healthy individuals in a group. It is calculated from an **Estimated Average Requirement** (EAR). If sufficient scientific evidence is not available to establish an EAR, and thus calculate an RDA, an AI is usually developed. For healthy breast-fed infants, an AI is the mean intake. The AI for other life stage and gender groups is believed to cover the needs of all healthy individuals in the groups, but

Institute of Medicine (IOM), órgão ligado à Academia de Ciências dos Estados Unidos

## 6. FONTES DE FOLATO E ALIMENTOS FORTIFICADOS

Vegetais folhosos, frutas, cogumelos, fermento e em proteínas animais são ricos em folatos que, em geral, estão presentes na forma diidrofolatos ou tetraidrofolatos em poliglutamatos. Entretanto, cozimento acima de 15 minutos destrói de 60% a 90% dos folatos presentes nesses alimentos (MALOUF; EVANS; 2008).

Os vegetais são apontados como as principais fontes de folatos na dieta humana. Porém, há muitos fatores que podem levar à deficiência dessa vitamina, incluindo fatores que influem na biodisponibilidade dos folatos, necessidade aumentada e principalmente a ingestão insuficiente, muitas vezes causada pelas perdas ocorridas durante o preparo do alimento e o processamento industrial. (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009)

Os alimentos com maior conteúdo de folatos são as verduras e hortaliças, os cereais e as frutas, cujos valores de folatos variam entre 20 a 160  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ . Já os alimentos de origem animal, de forma geral, apresentam baixos teores desta vitamina, com exceção de fígado que apresenta altas concentrações (700 a 1400  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) (ABULARDA; SHUNDO; 2007).

No Brasil, o consumo per capita de hortaliças anual é de 34,419 kg. Os vegetais têm sido identificados como a maior fonte de folatos na dieta humana. Esses vegetais têm sido inclusive empregados em recomendações nutricionais para aumentar os níveis de folatos em pessoas deficientes nessa vitamina. Também, de acordo com diversos autores, vegetais e leveduras seguidos por carnes, fígados, rins, frutas e cereais são considerados fontes dessa folato na dieta humana. (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009). Porém, muitos dos dados apresentados nas tabelas de composição de alimentos e publicações científicas são bastante diferentes para o mesmo alimento. Essas diferenças, provavelmente, são devidas às diferentes técnicas analíticas empregadas na obtenção dos resultados, que nem sempre são confiáveis, além de fatores relacionados ao cultivo de vegetais (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009).

Os folatos nos alimentos estão ligados a cadeias de glutamatos, dependendo da fonte. Essa cadeia de poliglutamatos retém os folatos no interior das células e aumentam sua afinidade à enzimas folato dependentes (SCOTT; RÉBEILLÉ; FLETCHER; 2020). De acordo com Lima e colaboradores (2009), a

distribuição das diferentes formas de folatos nos tecidos vegetais depende da espécie, mas, também dos métodos de colheita e pós-colheita. Essas formas de folatos diferem na suscetibilidade de perda durante estocagem, processamento e cozimento, como também na biodisponibilidade (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009).

Durante o cultivo, os teores de folatos em vegetais são afetados, principalmente, pela incidência de luz durante o cultivo (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009). Além da quantidade de luz, a disponibilidade de minerais como  $Mg^{2+}$  e  $K^+$  são importantes na produção de folatos pelos vegetais, uma vez que participam em uma das etapas de biossíntese dessa vitamina. Outro fator que influencia na quantidade de folato encontrado nos vegetais é o grau de maturação. Como os folatos participam do processo de divisão celular, é encontrado em maior quantidade nos tecidos em divisão do que em tecidos já maduros (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009).

As hortaliças como espinafre, brócolis e tomate, entre outras, são consideradas as mais ricas em folato (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009). Entretanto, os teores da vitamina encontrados, para a mesma hortaliça, em diferentes trabalhos variam bastante, o que gera pouca confiabilidade dos dados além de problemas relacionados a própria ingestão da vitamina. Em se tratando de hortaliças, os teores da vitamina são dependentes de fatores como clima, irrigação, adubação, incidência de luz e ventos, entre outros. Assim, aliado a utilização de diferentes métodos analíticos para as determinações de folato, as diferenças de cultivo podem explicar os teores discrepantes encontrados em diversos trabalhos para uma mesma hortaliça (LIMA; CATHARINO; GODOY; 2009).

No ano de 2000, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos estabeleceu a ingestão diária recomendada conforme explicitado no tópico “RECOMENDAÇÕES DE INGESTÃO DIETÉTICA”. No entanto, estes requerimentos são difíceis de serem alcançados com uma dieta normal equilibrada, considerando que a média estimada de ingestão é cerca de 0,25mg / dia tomando como base um valor energético total de 2200 Kcal diárias (SANTOS, 2007) (BUTTRISS, 2005).

Nesse contexto, o enriquecimento de alimentos é considerada uma estratégia para reduzir a incidência e prevalência de deficiência nutricional do folato. Uma das principais vantagens é o alcance amplo da população, sem a necessidade de mudanças nos hábitos alimentares (CDC, 2007), fator muito importante para um

país extenso e de contexto sócio-econômico complexo como o Brasil. Estudos conduzidos por Maberly *et. al.* demonstraram que esta estratégia pode ser a forma mais eficaz, uma vez considerado o baixo custo - menos que 0,1 % do custo da farinha, quando em comparação da adoção de estratégias de mudanças nas dietas ou administração de suplementos.

Vale ressaltar no entanto, que a escolha do produto alimentício que será submetido a fortificação depende dos hábitos alimentares da população, dos aspectos logísticos do processo de fortificação e a relação química entre o ácido fólico e o produto a ser fortificado. O alimento mais frequentemente escolhido tem sido a farinha de trigo.

Em janeiro de 1998, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos começou a exigir que os fabricantes adicionassem 140 µg de ácido fólico a cada 100 g de pães enriquecidos, cereais, farinhas, fubá, massas, arroz e outros produtos derivados de grãos para reduzir o risco de má formação do tubo neural (NTDs). Como os cereais e grãos são amplamente consumidos nos Estados Unidos, esses produtos se tornaram contribuintes importantes de ácido fólico para a dieta americana. O programa de fortificação aumentou a ingestão média de ácido fólico nos Estados Unidos em cerca de 190 µg / dia. Em abril de 2016, o FDA aprovou a adição voluntária de até 154 µg de ácido fólico / 100 g à farinha de milho tipo masa.

Em 1º de novembro de 1998, o governo canadense também exigiu a adição de 150 µg de ácido fólico / 100 g aos produtos derivados de grãos, incluindo macarrão enriquecido, fubá e farinha branca. Muitos outros países, incluindo Costa Rica, Chile e África do Sul, também estabeleceram programas obrigatórios de fortificação com ácido fólico a partir de então.

No Brasil, a fortificação mandatória da farinha de trigo e milho ocorreu com a publicação da Resolução RDC nº 344, de 2002, que determinou que as farinhas de trigo e de milho deveriam conter 150 µg de ácido fólico para cada 100 g de farinha. Os requisitos para este enriquecimento foram atualizados pela Resolução RDC nº 150, de 2017, que está baseada nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016 (WHO/RHL, 2016). Por estas novas regras, os fabricantes estão obrigados a enriquecer as farinhas de trigo e de milho com 4 a 9 mg de ferro para cada 100 g de produto e com 140 a 220 µg de ácido fólico também para cada 100 g de produto.

Em estudo transversal de base populacional com amostra probabilística de residentes na área urbana do Município de São Paulo, conduzido de março a dezembro de 2003, Marchioni *et. al.* (2013) apresenta que a fortificação de alimentos melhorou a ingestão de folato nesta população, ajudando a cobrir a necessidade média estimada (EAR) e resultando na menor prevalência de inadequação de folato. Neste estudo, constatou-se que os principais grupos de alimentos com maior contribuição para ingestão de folato pré-fortificação (n = 2298) foram: feijão em adolescentes (45%), adultos (40%) e idosos (quase 30%), seguido de frutas, legumes e verduras. No período pós-fortificação (n = 861), os grupos de alimentos de maior contribuição para ingestão de folato foram os pães, quase 30% para adolescentes, adultos e idosos. Na tabela 1 são mostradas a ingestão habitual estimada a (média e desvio-padrão) de folato e a proporção de indivíduos que não atingem a recomendação, nos períodos pré e pós-fortificação e na figura 9 está mostrada a contribuição de grupos de alimentos para a ingestão de folato (MARCHIONI *et. al.*, 2013).

Tabela 1 - Ingestão habitual estimada a (média e desvio-padrão) de folato e a proporção de indivíduos que não atingem a recomendação, nos períodos pré e pós-fortificação (MARCHIONI *et. al.*, 2013).

Necessidade média estimada (EAR), ingestão de folato (média, desvio-padrão – DP, intervalo de 95% de confiança – IC95%) e prevalência de inadequação da ingestão de folato \* nos períodos pré e pós-fortificação, segundo sexo e faixa etária. São Paulo, Brasil.

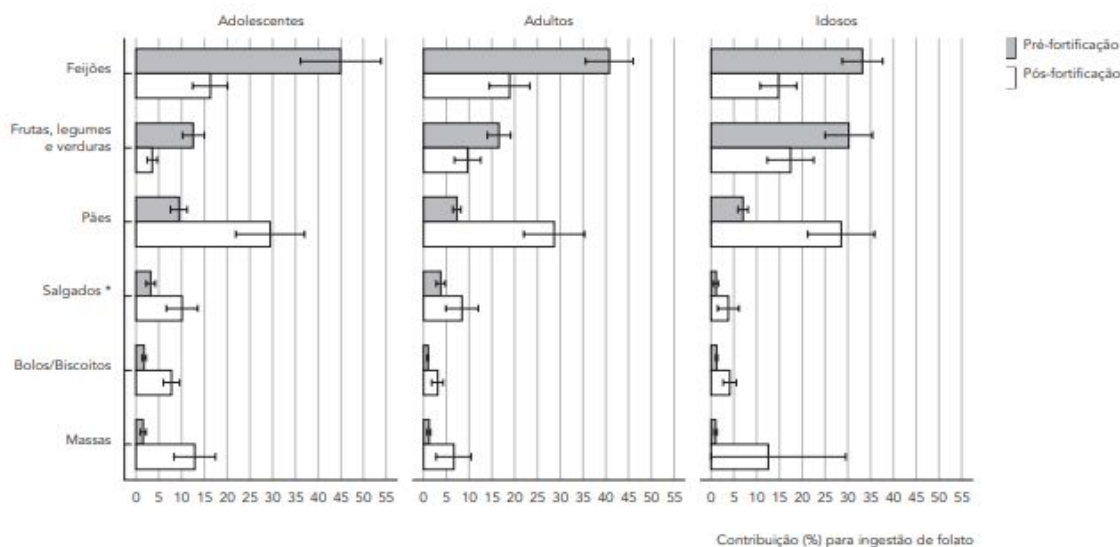
	EAR		Período pré-fortificação			Período pós-fortificação			
	n	n	Ingestão de folato (µg DFE)		Prevalência de Inadequação de folato % (IC95%)	n	Ingestão de folato (µg DFE)		Prevalência de Inadequação de folato % (IC95%)
			Média (DP)	IC95%			Média (DP)	IC95%	
Masculino									
Adolescentes	330	271	236,8 (66,5)	227,7-245,8	72 (62-81)	108	580,9 (142,3)	504,6-657,1	< 1 **
Adultos	320	385	284,7 (66,3)	267,8-301,5	76 (67-84)	169	567,9 (170,7)	505,1-630,6	6 (0-15)
Idosos	320	388	157,2 (65,9)	144,6-169,7	83 (77-88)	134	498,7 (149,0)	403,4-593,9	19 (8-29)
Feminino									
Adolescentes	330	240	219,2 (84,8)	193,4-244,9	88 (80-94)	106	452,0 (146,1)	383,2-520,7	9 (0-34)
Adultos	320	434	198,2 (63,2)	184,6-211,7	95 (92-97)	188	409,7 (198,0)	369,3-450,0	38 (23-51)
Idosos	320	408	198,9 (60,0)	184,7-213,0	96 (93-98)	156	406,0 (103,6)	372,2-439,7	24 (8-39)

DFE: equivalentes dietéticos de folato.

\* Percentual abaixo da EAR;

\*\* Erro padrão não calculado para prevalência menor que 1%.

Grupos de alimentos segundo percentuais de contribuição para a ingestão de folato e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) nos períodos pré e pós-fortificação de alimentos com ácido fólico. São Paulo, Brasil.



\* Salgados: esfirra, coxinha, pastel frito, empada, bolinho de queijo, rissole, enroladinho, pastel assado e quibe.

Figura 9 - Contribuição de grupos de alimentos para a ingestão de folato (MARCHIONI *et. al.*, 2013).

## Suplementos dietéticos

O ácido fólico está disponível em complexos multivitamínicos e vitaminas pré-natais, suplementos contendo outras vitaminas do complexo B e suplementos contendo apenas ácido fólico. As doses comuns variam de 680 a 1.360 µg DFE (400 a 800 µg de ácido fólico) em suplementos para adultos e 340 a 680 µg DFE (200 a 400 µg de ácido fólico) em multivitaminas infantis.

Cerca de 85% do ácido fólico suplementar, quando ingerido com alimentos, é biodisponível. Quando consumido sem comida, quase 100% do ácido fólico suplementar fica biodisponível.

Suplementos dietéticos contendo 5-metil-THF (também chamado de metilfolato), uma forma reduzida de folato, também estão disponíveis. Para algumas pessoas - como aquelas que apresentam polimorfismo MTHFR, a suplementação com 5-metil-THF pode ser mais benéfica do que com ácido fólico, uma vez que a biodisponibilidade do 5-metil-THF em suplementos é igual ou maior do que a do ácido fólico. No entanto, os fatores de conversão entre µg e µg DFE para 5-metil-THF não foram formalmente estabelecidos. O FDA permite que os



fabricantes usem um fator de conversão de 1,7 para ser comparável ao ácido fólico, ou seus próprios fatores de conversão estabelecidos não excedendo 1,7.

## 7. POLIMORFISMOS

Alguns indivíduos podem não responder ao efeito positivo do folato. Isso acontece porque podem haver variações nos genes que codificam as enzimas responsáveis pela metabolização do folato. Foi identificado um número elevado de possíveis variações nos genes envolvidos principalmente na absorção do folato e em reações do metabolismo de monocarbono (LAANPERE *et. al.*, 2010).

O gene responsável pela codificação da MTHFR possui diversos polimorfismos. A variação mais estudada é a MTHFR 677C>T, na qual há uma troca de aminoácidos que resulta em uma enzima termolábil. Isso faz com que a enzima tenha maior chance de se dissociar em monômeros e tenha sua atividade diminuída (LAANPERE *et. al.*, 2010).

A atividade reduzida da MTHFR leva a uma baixa produção de 5-metilTHF, que é a primeira doadora de grupos metil para a síntese de metionina, que estará então prejudicada. Os níveis de homocisteína passam a estar elevados no sangue, nesse caso, especialmente com o suprimento escasso do folato. Indivíduos com homozigotia para o alelo do MTHFR 677T, quando em baixas concentrações de folato, foram associados com diminuição da metilação do DNA genômico (LAANPERE *et. al.*, 2010).

Nesse aspecto, o polimorfismo citado faz com que haja mais disponibilidade de unidades de monocarbono para a síntese de timidilato e purina, visto que impede os cofatores de folato de entrarem no ciclo da metionina. Por isso, sugere-se que o alelo MTHFR 677T pode ser benéfico para a síntese e integridade de novo DNA, especialmente quando o suprimento de folato é insuficiente (LAANPERE *et. al.*, 2010).

Já que os níveis de homocisteína no sangue se tornam elevados, o polimorfismo MTHFR 677C>T pode levar à predisposição de doenças cardiovasculares (RASHED *et. al.*, 2017), demência (SESHADRI *et. al.*, 2002), esquizofrenia (MOUSTAFA *et. al.*, 2014) e câncer (JAKUBOWSKI, 2019).

Um outro polimorfismo comum relacionado ao gene MTHFR é o 1298A>C. Apesar de estudos mostrarem uma redução na atividade da enzima,

outros estudos sugerem que o polimorfismo não resulta em diferenças fisiológicas significativas. Além, disso, os dois polimorfismos raramente acontecem no mesmo indivíduo (LAANPERE *et. al.*, 2010).

Chango *et. al* (2000) mostrou em seu estudo que, apesar da redução da atividade da enzima MTHFR, o suprimento de folato é eficaz para evitar os casos de hiperhomocisteinemia.

## **8. EFEITOS NA SAÚDE**

### **8.1. Defeitos no tubo neural**

Defeitos no tubo neural são malformações no crânio, espinha e sistema nervoso, como anencefalia, espinha bífida, encefalocele e meningocele. Essas condições são a principal causa de mortalidade de recém nascidos e afetam 0,5 a 8 bebês a cada 1000 nascidos vivos. No geral, estima-se que aproximadamente 300.000 bebês são afetados por defeitos no tubo neural ao redor do mundo (KOREN *et. al.*, 2008).

O desenvolvimento neural ocorre logo no início da embriogênese (por volta da 6ª semana de gestação), quando a maioria das mulheres ainda não sabe da gravidez. O ácido fólico contribui para o fechamento do tubo neural devido ao aumento da proliferação celular. É um cofator essencial no metabolismo e na regulação epigenética da transcrição de genes que controlam o fechamento do tubo. O efeito protetivo da ácido fólico suplementação do ácido fólico é maior pronunciada quando usada preconcepção, começando 1 mês antes da gravidez e continuando até o final do primeiro trimestre (MOUSSA *et. al.*, 2016).

Desde 1960, estudos epidemiológicos associam a suplementação com ácido fólico com a diminuição do risco de defeitos no tubo neural (KOREN *et. al.*, 2008). O estudo definitivo que associou esses benefícios foi o estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego conduzido pelo *Medical Research Council* (WALD *et. al.*, 1991) no Reino Unido. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia de doses de 4 mg de ácido fólico em prevenir a recorrência de defeitos no tubo neural em mulheres que já haviam gerado crianças com essa malformação. O estudo mostrou que, no geral, a suplementação com ácido fólico reduziu a recorrência de defeitos no tubo

neural em 72% (6/593 mulheres com suplementação de folato versus 21/602 mulheres sem suplementação) (WALD *et. al.*, 1991).

Outro estudo chave para a suplementação de ácido fólico durante a gravidez avaliou a suplementação de multivitamínicos contendo 0,8 mg de ácido fólico. No total, 5 mil mulheres participaram do estudo e nenhum caso de defeito no tubo neural foi encontrado em bebês do grupo de mulheres com suplementação com ácido fólico, enquanto 6 casos foram observados no grupo sem suplementação da vitamina (CZEIZEL; DUDÁS, 1992).

Uma metanálise observou uma *odds ratio* (OR) de 0,67 (95% IC 0,58 a 0,77) em estudos caso-controle e uma OR 0,52 (95% IC 0,39 a 0,69) em estudo de coorte e randomizados. Uma OR de 0,67 significa 33% de efeito protetivo e uma OR de 0,52% significa 48% de efeito protetivo (GOH *et. al.*, 2006).

Um estudo demonstrou que há uma relação inversamente proporcional entre a contração de folato na corrente sanguínea materna e o risco de defeitos no tubo neural (DALY *et. al.*, 1995).

Após implementação da fortificação mandatória de ácido fólico nos EUA, houve, inicialmente, uma redução significativa na taxa de bebês com defeitos no tubo neural. De acordo com as análises dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), houve uma redução na prevalência de espinha bífida e anencefalia em 28% nos nascimentos após fortificação (MOUSSA *et. al.*, 2016).

Em uma revisão publicada na revista *Lancet* em 2001, 13 estudos foram avaliados e os autores concluíram que um aumento de 0,4 mg de ingestão de ácido fólico diariamente poderia reduzir o risco de defeitos no tubo neural em aproximadamente 36%, um aumento de 1 mg por dia, reduziria o risco em aproximadamente 57% e um aumento de 5 mg por dia, teria uma redução de aproximadamente 85%. Entretanto, o estudo recomenda uma ingestão entre 0,4 mg a 5 mg de ácido fólico para mulheres que queiram engravidar (WALD *et. al.*, 2001).

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) por meio da Recomendação CFM N° 2/13, de 19 de setembro de 2013, recomenda o uso de ácido fólico antes da concepção e nos três primeiros meses da gravidez nas mulheres, sendo indicada a suplementação de 400 µg (0,4 mg) de ácido fólico sintético, caso não apresente fatores de risco para defeito aberto do tubo neural (DATN), e a suplementação de 4000 µg (4 mg) de ácido fólico sintético, caso apresente fatores de risco, entre eles história prévia de gestação acometida por

DATN. Esta recomendação atende a solicitação da Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia), que indica que a ingestão dessa vitamina pode reduzir em até 75% o risco de malformação no tubo neural do feto, prevenindo casos de anencefalia, paralisia de membros inferiores, incontinência urinária e intestinal nos bebês, além de diferentes graus de retardo mental e de dificuldades de aprendizagem escolar. Porém, poucas mulheres usam o suplemento.

Além da falta do suplemento na rede pública, a desinformação também tem levado as mulheres a não fazerem uso do ácido fólico. Levantamento feito por Eduardo Fonseca, que também é professor da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), com 494 mulheres (entre usuárias de planos de saúde e do SUS) mostrou que 58% (286) delas engravidaram sem planejar e só 13,8% (68) receberam orientação e usaram ácido fólico no período. Outra constatação preocupante: somente 3,8% tomaram o suplemento na dose recomendada: 400 microgramas por dia (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2013).

## **8.2. Câncer**

Um estudo conduzido por LIU *et. al.* em 2018, com 320 participantes, dos quais 80 eram saudáveis e 240 possuíam tumores retais, mostrou a relação entre as concentrações plasmáticas de homocisteína e a ocorrência de câncer retal. Os pacientes com tumores apresentaram concentrações de homocisteína significativamente altas quando em comparação com os pacientes saudáveis. Além disso, as concentrações aumentam conforme o aumento do estágio da doença.

A alta concentração de homocisteína no sangue está associada com uma alta proliferação de uma grande variedade de tipos de tumor. Por isso, neste estudo, presume-se que a homocisteína pode ser um bom biomarcador e que até aumentaria a eficiência do diagnóstico de câncer (LIU *et. al.*, 2018).

Sabe-se que o baixo nível de folato pode levar à quebra de DNA, a alterações nos padrões de metilação e a mutações. Isso pode desencadear a transformação de células normais em células neoplásicas (STANISLAWSKA-SACHADYN *et. al.*, 2019).

Por outro lado, as altas concentrações de folato podem também contribuir para a progressão de células neoplásicas, visto que estimulam a síntese de DNA e a proliferação celular. Os dados coletados no estudo feito por Stanisławska-Sachadyn

*et. al.* em 2019 mostram que a alta concentração de folato está relacionada com maior risco de desenvolvimento de câncer de pulmão entre fumantes. No entanto, Johansson *et. al.* demonstrou que o alto nível de folato está relacionado com um baixo risco do mesmo câncer, talvez pelas diferenças na estrutura da população, etnias ou exposição ao tabaco.

Por isso, a conclusão que o estudo chega é que o folato inibe a mutagênese em células normais, mas, após lesões no DNA, pode desbalancear o equilíbrio, levando à progressão de células neoplásicas ao câncer.

### **8.3 Doenças cardíacas**

O folato também tem sido amplamente estudado na prevenção de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em pacientes com doenças cardiovasculares. A hiperhomocisteinemia foi identificada como um fator de risco para doenças cardiovasculares e está associada ao maior risco de AVC. (WALD *et. al.*, 2002) (WALD *et. al.*, 2006). O ácido fólico e a vitamina B12 possuem papel importante na regulação do metabolismo da homocisteína e estudos sugerem que a suplementação com ácido fólico e vitamina B6 e B12 pode reduzir os níveis de homocisteína. Uma meta-análise de estudos observacionais mostrou que, com uma diminuição de 25% dos níveis de homocisteína, havia uma diminuição de 11% a 19% no risco de infarto cardíaco isquêmico e AVC, respectivamente (HOMOCYSTEINE STUDIES COLLABORATION *et. al.*, 2002).

Um estudo de coorte mostrou que, após 2 anos da implementação da fortificação mandatória de ácido fólico nos produtos com grãos nos Estados Unidos e Canadá, a taxa de mortalidade por AVC melhorou no geral e em quase todas as camadas da população, enquanto que na Inglaterra e Gales, onde a fortificação por ácido fólico não era necessária, não houve melhora na taxa de mortalidade por AVC durante esse mesmo período (YANG *et. al.*, 2006).

Além disso, os estudos HOPE2 e SU.FOL.OM3 mostraram que uma redução de 24% e 41% no risco de AVC devido a suplementação de ácido fólico, respectivamente. Porém, a eficácia da terapia com ácido fólico para prevenção de AVC é ainda muito debatida, visto que diversos estudos não apontaram associação entre ambos (TIAN *et. al.*, 2017).

Em *Li et. al.* (2016), uma meta-análise envolvendo 30 ensaios clínicos randomizados com 82.334 participantes foi elaborada para observar os riscos para acidente vascular cerebral (AVC), doença cardíaca coronariana (DCC) e doenças cardiovasculares (DCV) em geral. (*Li et. al.*, 2016). Os riscos relativos agrupados de suplementação de ácido fólico em comparação com os controles foram 0,90 (IC 95% 0,84-0,96; P = 0,002) para acidente vascular cerebral, 1,04 (IC 95% 0,99-1,09; P = 0,16) para doença cardíaca coronariana e 0,96 (95 % CI 0,92–0,99; P = 0,02) para doenças cardiovasculares em geral. Os efeitos da intervenção para AVC e DCV combinadas foram mais pronunciados entre os participantes com níveis mais baixos de folato no plasma no início do estudo (ambos P < 0,02 para interação). Em análises estratificadas, um maior efeito benéfico para DCV geral foi visto em ensaios entre participantes sem DCV preexistente (P = 0,006 para interação) ou em ensaios com maior redução nos níveis de homocisteína (P = 0,009 para interação). (*Li et. al.*, 2016).

Esta meta-análise indicou um risco 10% menor de acidente vascular cerebral e um risco 4% menor de DCV geral com a suplementação de ácido fólico. Um maior benefício para DCV foi observado entre os participantes com níveis mais baixos de folato no plasma e sem DCV preexistente e em estudos com maiores reduções nos níveis de homocisteína. A suplementação de ácido fólico não teve efeito significativo no risco de doença cardíaca coronária. (*Li et. al.*, 2016).

Outra meta-análise conduzida por *Tian et. al.* (2107) comparou os resultados de 11 estudos com um total de 65.790 pacientes para verificar a correlação da suplementação do ácido fólico e a prevenção de AVC em pacientes com doenças cardiovasculares. Obtiveram como resultado uma associação da suplementação com ácido fólico e um benefício significativo na redução do risco de AVC nestes pacientes (RR = 0.90; 95% IC: 0.84-0.97; P = 0.005). Nas análises estratificadas, resultados ainda mais benéficos foram observados com a diminuição na concentração da homocisteína em 25% ou mais (RR = 0.85; 95% CI: 0.74-0.97; P = 0.03), naqueles com ingestão diária de folato de menor que 2 mg (RR = 0.78; 95% CI: 0.68-0.89; P = 0.01), e em populações em regiões com pouco ou sem grãos fortificados (RR = 0.87; 95% CI: 0.81-0.94; P = 0.04). Essa análise mostrou que uma dose diária de folato menor que mg tem um efeito significativo na redução do risco de AVC, enquanto a maioria dos estudos apenas sugeriu um benefício em diminuir os níveis de homocisteína, mas sem melhora no risco de AVC relacionado a uma

dose de folato em particular. Uma possível explicação para a efetividade da baixa dose de ácido fólico é devido ao fato que ácido fólico em baixas doses tem a capacidade de melhorar ao máximo a função vascular (TIAN *et. al.*, 2017).

Estudos mostraram que a dose diária recomendada de ácido fólico (400 µg/dia) pode induzir uma melhora nos níveis de 5-metiltetrahydrofolato do endotélio vascular similar às doses altas (5 mg/dia), apesar de que altas doses de folato levam a maiores contrações plasmáticas de 5-metiltetrahydrofolato. Assim, essa dose diária recomendada de ácido fólico é suficiente para fornecer o benefício ótimo na função vascular, incluindo a melhora na função endotelial, estado de redução intracelular e propriedades elásticas de grandes vasos (SHIRODARIA *et. al.*, 2007).

A metilação, um passo importante no metabolismo da homocisteína envolvendo folato, é aumentada com altas doses de ácido fólico. A hipermetilação da arginina e de vários genes pró-aterogênicos podem elevar os níveis de dimetilarginina assimétrica e aumentar a expressão de moléculas pró-aterogênicas, respectivamente levando a desfechos clínicos piores. (TIAN *et. al.*, 2017). O The China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT) foi o primeiro estudo em larga escala da intervenção do ácido fólico em regiões com baixo consumo de folato, com estratificações pelo genótipo MTHFR C677T. Esse estudo mostrou que o maior risco de AVC e o maior benefício pela terapia com ácido fólico se dava naquelas populações com menores níveis de folato iniciais (TIAN *et. al.*, 2017).

#### **8.4 Problemas neurológicos**

A demência é uma síndrome caracterizada pela disfunção da memória e outras funções cognitivas de forma suficiente para interferir com a vida normal. Existem diversas causas para a demência, como a doença de Alzheimer.

O folato exerce um papel importante no cérebro, tanto durante seu desenvolvimento, quanto em processos que são essenciais para manter a função normal do cérebro. A deficiência de folato pode causar erros nos mecanismos de reparação do DNA nos neurônios e sensibilizar os neurônios aos danos oxidativos e tóxicos do beta-peptídeo amilóide (MALOUF; EVANS; 2008). Os folatos melhoram os níveis de óxido nítrico no cérebro e participam como coenzimas na síntese de serotonina e catecolaminas, porém, seu papel mais importante é como doadores de grupos metil em reações catalisadas pela enzima metionina sintetase que produz a

metilcobalamina necessária para a metilação da homocisteína em metionina (MALOUF; EVANS; 2008).

Assim, a deficiência de folato causa um aumento nos níveis sanguíneos e intracelulares de homocisteína. Altos níveis de homocisteína nos neurônios podem afetar o metabolismo do cérebro e causar problemas cognitivos (MALOUF; EVANS; 2008), e altos níveis de homocisteína no sangue são um fator de risco para AVC e aterosclerose, assim como explicado no tópico acima.

Altos níveis de homocisteína está associada a uma diminuição na função cognitiva e demência, além de que indivíduos com doença de Alzheimer possuem maiores níveis plasmáticos de homocisteína do que indivíduos com a mesma idade sem a doença, sendo relatado que os altos níveis de homocisteína precedem as manifestações clínicas da doença de Alzheimer (MALOUF; EVANS; 2008). O mecanismo da relação da homocisteína com demência ainda não estão elucidados, porém, sabe-se que há diversas maneiras de como a homocisteína pode causar danos aos neurônios, como por exemplo impedir o suprimento sanguíneo adequado devido à disfunções endoteliais na artérias (MALOUF; EVANS; 2008). Baixos níveis de folato estão relacionados a demência, depressão e Alzheimer (MALOUF; EVANS; 2008).

Todavia, é importante ressaltar que a suplementação de ácido fólico pode mascarar a anemia relacionada à deficiência de vitamina B12, o que pode levar a sub-diagnósticos dessa deficiência, permitindo que sintomas neurológicos relacionados a essa deficiência progridam. Portanto, a suplementação com folatos deve ser feita com monitoração dos níveis de vitamina B12, de forma que uma possível deficiência dessa vitamina possa ser diagnosticada e propriamente tratada (MALOUF; EVANS; 2008) (REYNOLDS, 2016).

De acordo com a revisão de Malouf e Evans, um estudo avaliou um grupo selecionado de idosos com altos níveis de homocisteína que recebeu suplementação de 800 µg/dia de ácido fólico por 3 anos e associaram o folato a benefícios significativos na memória e processamento de informação. Outro estudo avaliando a doença de Alzheimer, obteve como resultado uma melhora na resposta de inibidores de colinesterases com suplementação de ácido fólico na dose de 1 mg/dia. Entretanto, na revisão dos autores, outro estudos não foram capaz de correlacionar a suplementação do ácido fólico com melhora na função cognitiva. Malouf e Evans concluem que não há provas consistentes que afirmam que o ácido



fólico possui efeito benéfico na função cognitiva em idosos, uma vez que em um estudo foi encontrada relação com os inibidores de colinesterases na doença de Alzheimer e, em outro, o efeito benéfico a longo prazo foi encontrado em idosos com altos níveis de homocisteína, sendo, portanto, necessário mais estudos sobre essa questão (MALOUF; EVANS; 2008).

## **9. INGESTÃO EXCESSIVA DE FOLATO**

Alguns autores questionam se as concentrações elevadas de folato no organismo podem gerar malefícios à saúde de algumas pessoas. Como é uma substância que atua em diversos processos bioquímicos, pode-se presumir que nem sempre as consequências são estritamente benéficas.

Pessoas com um desequilíbrio entre folato e vitamina B12 - tais como idosos com má absorção de B12, certas minorias étnicas e vegetarianos - são os principais grupos de risco para os possíveis efeitos danosos. Há um risco aumentado de defeitos cognitivos e anemia (MORRIS *et. al.*, 2007), que pode ser explicado pelo acúmulo de dihidrofolato, que atua como inibidor da MTHFR e pode reduzir a síntese de metionina. Como os indivíduos com pobres concentrações de B12 já possuem a síntese de metionina comprometida, o mecanismo pode explicar o efeito na cognição (SMITH, KIM, REFSUM, 2008).

No entanto, não há dados suficientes para se chegar a uma conclusão. Mais estudos são necessários para que evidências concretas sejam encontradas (SMITH, KIM, REFSUM, 2008).

Apesar de existirem estudos que indicam que a ingestão de altas doses de folato pode prevenir o desenvolvimento de neoplasias colorretais (PUFULETE, EMERY, SANDERS, 2003), já que a hipometilação pode afetar a expressão de proto-oncogenes e genes supressores de tumor, algumas evidências apontam para o outro lado.

Em um estudo de 2003, Kawakami *et. al.* demonstrou que as concentrações de intermediários de folato em tumores colorretais estão diretamente relacionadas com a presença de hipermetilação no DNA.

De fato, em 2010, Wallace *et. al.* avaliou a associação da ingestão de folato com a metilação de ilhas CpG na mucosa colorretal. Num estudo com 389

pacientes, demonstrou que a hipermetilação em células da mucosa colorretal pode ser influenciada pela idade, raça e as concentrações de folato no sangue.

Esses dados são importantes para levantar a questão de segurança da suplementação de folato em adultos saudáveis, visto que a hipermetilação em mucosas normais pode predispor uma neoplasia.

## **10. ACOMPANHAMENTO E STATUS DA INGESTÃO DE FOLATOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA E FISCALIZAÇÃO SANITÁRIA**

Apesar de ser um tema bastante explorado na comunidade científica, não foi encontrado nenhum documento oficial registrando os dados de acompanhamento e status do consumo de folato na população brasileira, nem do monitoramento sanitário.

Sob o aspecto de fiscalização e garantia de qualidade de alimentos fortificados, é importante mencionar o risco de ocorrerem problemas durante o acréscimo de vitaminas e minerais aos alimentos, durante o processamento industrial. Apesar de não encontrarmos estudos específicos para a fortificação com folatos, existem estudos indicando variações significativas na concentração de nutrientes em alimentos fortificados. Como exemplo, um estudo verificou que 80% das amostras de leite de vaca fortificado apresentaram variação no teor de vitamina A de 20% em relação ao valor impresso no rótulo (LIBERATO; PINHEIRO-SANTANA, 2006). Desta forma, medidas fiscalizatórias fazem necessárias para garantir-se o controle de qualidade da fortificação para alimentos, dentro de parâmetros de segurança (LIBERATO; PINHEIRO-SANTANA, 2006). No entanto, vale ressaltar que a regulamentação sanitária relativa ao alimentos é significativa menos rigorosa quanto aos requisitos, exigências e fiscalização. Além de ser previsto em lei a possibilidade de margem de variação da concentração de nutrientes de até 20%.

Sob o aspecto de acompanhamento do estado nutricional da população, apesar de não haver um documento oficial com acompanhamento de abrangência nacional, alguns estudos independentes relatam análises regionais e indicam que no Brasil, ainda há prevalência de inadequação do folato alimentar na população.

Uma pesquisa da Faculdade Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP acompanhou 82 gestantes, usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) em Ribeirão

Preto (interior de São Paulo). Esse estudo evidencia que a ingestão dietética da vitamina não atingiu as necessidades nutricionais estabelecidas para o nutriente, em um cenário em que nenhuma gestante atingiu o nível recomendado pelo IOM - o valor máximo de ingestão do folato alimentar foi de 350,5 µg DFE. Mesmo considerando o folato alimentar adicionado ao ácido fólico proveniente da fortificação, a inadequação manteve-se elevada (94%).

## **11. CONCLUSÃO**

Concluimos que ao discutirmos sobre impactos nutricionais na saúde humana não há espaço para discursos maniqueístas em relação às substâncias. O contexto da saúde e da interação com o organismo é indivíduo-dependente e políticas públicas também precisam levar em consideração as limitações da esfera pública.

Muitas vezes, ao se massificar a informação, as mídias utilizam-se de matérias sensacionalistas e não deixam claro que nem todas as restrições ou indicações servem para todos os indivíduos. Deve sempre ser considerado a diferença de cada histórico de saúde e variabilidade genética. A orientação populacional deve ser planejada com cuidado e considerar evidências científicas válidas sendo frequentemente revisitadas.

Com relação especificamente ao ácido fólico, a orientação que é possível concluir a partir dos dados aqui apresentados é que a obtenção do nutriente deve ser oriunda de alimentos e bebidas, de acordo com documentos oficiais como o guia alimentar brasileiro. Em alguns casos, alimentos fortificados e suplementos dietéticos podem ser úteis no fornecimento de um ou mais nutrientes que, de outra forma, podem ser consumidos em quantidades abaixo do recomendado por questões relacionadas ao contexto sócio-econômico, geográfico e cultural. Ou então, em casos de saúde específicos. Para ambos, a orientação deve ser feita com cautela e sempre observando atualizações da bibliografia.

## 12. REFERÊNCIAS

CHANGO, A.; WATKINS, D.; ABDENNEBI-NAJAR, L. CHAPTER 44. The Importance of Folate in Health. In: **B Vitamins and Folate**. [s.l.] : Royal Society of Chemistry, 2013. p. 734–753.

COMBS, G. F., Jr.; MCCLUNG, J. P. Folate. In: **The Vitamins**. [s.l.] : Elsevier, 2017. p. 399–429.

DUCKER, G. S.; RABINOWITZ, J. D. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 27–42, 2017.

FROESE, D. S.; FOWLER, B.; BAUMGARTNER, M. R. Vitamin B12 , folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 673–685, 2019.

KONNO, M.; ASAI, A.; KAWAMOTO, K.; NISHIDA, N.; SATOH, T.; DOKI, Y.; MORI, M.; ISHII, H. The one-carbon metabolism pathway highlights therapeutic targets for gastrointestinal cancer (Review). **International Journal of Oncology**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 1057–1063, 2017.

PIETRZIK, K.; BAILEY, L.; SHANE, B. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 49, n. 8, p. 535–548, 2010.

WHO/RHL - WHO REPRODUCTIVE HEALTH LIBRARY. WHO recommendation on daily oral iron and folic acid supplementation. **The WHO Reproductive Health Library**, Geneva: World Health Organization, 2016.

ZHAO, R.; MATHERLY, L. H.; GOLDMAN, I. D. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 11, 2009.

ZHENG, Y.; CANTLEY, L. C. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 216, n. 2, p. 253–266, 2018.

LIMA, Juliana Azevedo; CATHARINO, Rodrigo Ramos; GODOY, Helena Teixeira. Folatos em vegetais: importância, efeito do processamento e biodisponibilidade. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 14, n. 1, 2009.

ALABURDA, Janete; SHUNDO, Luzia. Folic acid and food enrichment. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**, v. 66, n. 2, p. 95-102, 2007. Disponível em: [http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0073-98552007000200002&lng=pt&nrm=iso](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0073-98552007000200002&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 03 nov. 2020.

SCOTT, J.; RÉBEILLÉ, F.; FLETCHER, J. Folic acid and folates: the feasibility for nutritional enhancement in plant foods. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 80, n. 7, p. 795–824, 2000.

KOREN, G.; GOH, Y. I.; KLIEGER, C. Folic acid: the right dose. **Canadian Family Physician**, v. 54, n. 11, p. 1545-1547, 2008.

WALD, N.; SNEDDON, J.; DENSEM, J.; FROST, C.; STONE, R. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. **The Lancet**, [s. l.], v. 338, n. 8760, p. 131–137, 1991.

CZEIZEL, A. E.; DUDÁS, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 26, p. 1832-1835, 1992.

GOH, Y. I.; BOLLANO, E.; EINARSON, T. R.; KOREN, G. Prenatal Multivitamin Supplementation and Rates of Congenital Anomalies: A Meta-Analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 680–689, 2006.

DALY, L. E. Folate Levels and Neural Tube Defects. **JAMA**, [s. l.], v. 274, n. 21, p. 1698, 1995.

MOUSSA, H. N.; HOSSEINI NASAB, S.; HAIDAR, Z. A.; BLACKWELL, S. C.; SIBAI, B. M. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. **Future Science OA**, [s. l.], v. 2, n. 2, 2016.

WALD, N.; LAW, M.; MORRIS, J.; WALD, D. Quantifying the effect of folic acid. **The Lancet**, [s. l.], v. 358, n. 9298, p. 2069–2073, 2001.

**CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA**: Saúde da mulher e da criança: CFM recomenda o uso de ácido fólico para gestantes. Dezembro 2013. Disponível em: [https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&id=24374:saude-da-mulher-e-da-crianca-cfm-recomenda-o-uso-de-acido-folico-para-gestantes](https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&id=24374:saude-da-mulher-e-da-crianca-cfm-recomenda-o-uso-de-acido-folico-para-gestantes). Acesso em: 20 nov. 2020.

WALD, D. S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. **BMJ**, [s. l.], v. 325, n. 7374, p. 1202–1206, 2002.

WALD, D. S.; WALD, N. J.; MORRIS, J. K.; LAW, M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. **BMJ**, [s. l.], v. 333, n. 7578, p. 1114–1117, 2006.

HOMOCYSTEINE STUDIES COLLABORATION. Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke. **JAMA**, [s. l.], v. 288, n. 16, p. 2015, 2002.

YANG, Q.; BOTTO, L. D.; ERICKSON, J. D.; BERRY, R. J.; SAMBELL, C.; JOHANSEN, H.; FRIEDMAN, J. M. Improvement in Stroke Mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. **Circulation**, [s. l.], v. 113, n. 10, p. 1335–1343, 2006.

LI, Y.; HUANG, T.; ZHENG, Y.; MUKA, T.; TROUP, J.; HU, F. B. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 5, n. 8, 2016.

TIAN, T.; YANG, K.-Q.; CUI, J.-G.; ZHOU, L.-L.; ZHOU, X.-L. Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, [s. l.], v. 354, n. 4, p. 379–387, 2017.

SHIRODARIA, C.; ANTONIADES, C.; LEE, J.; JACKSON, C. E.; ROBSON, M. D.; FRANCIS, J. M.; MOAT, S. J.; RATNATUNGA, C.; PILLAI, R.; REFSUM, H.; NEUBAUER, S.; CHANNON, K. M. Global Improvement of Vascular Function and Redox State With Low-Dose Folic Acid. **Circulation**, [s. l.], v. 115, n. 17, p. 2262–2270, 2007.

MALOUF, R.; GRIMLEY EVANS, J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], 2008.

REYNOLDS, E. H. What is the safe upper intake level of folic acid for the nervous system? Implications for folic acid fortification policies. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 5, p. 537-540, 2016.

BRITO, A.; HERTRAMPF, E.; OLIVARES, M.; GAITÁN, D.; SÁNCHEZ, H.; ALLEN, L. H.; UAUY, R. Folatos y vitamina B<sub>12</sub> en la salud humana. **Revista médica de Chile**, [s. l.], v. 140, n. 11, p. 1464–1475, 2012.

CHANGO, A.; BOISSON, F.; BARBÉ, F.; QUILLIOT, D.; DROESCH, S.; PFISTER, M.; FILLON-EMERY, N.; LAMBERT, D.; FRÉMONT, S.; ROSENBLATT, D. S.; NICOLAS, J. P. The effect of 677C → T and 1298A → C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 83, n. 6, p. 593–596, 2000.

LAANPERE, M.; ALTMÄE, S.; STAVREUS-EVERS, A.; NILSSON, T. K.; YNGVE, A.; SALUMETS, A. Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability. **Nutrition Reviews**, [s. l.], v. 68, n. 2, p. 99–113, 2010

RASHED, L.; ABDEL HAY, R.; ALKAFFAS, M.; ALI, S.; KADRY, D.; ABDALLAH, S. Studying the association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 gene polymorphism, cardiovascular risk and lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 10, p. 1023-1029, 2017.

SESHADRI, S.; BEISER, A.; SELHUB, J.; JACQUES, P. F.; ROSENBERG, I. H.; D'AGOSTINO, R. B.; WILSON, P. W. F.; WOLF, P. A. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 346, n. 7, p. 476–483, 2002.

MOUSTAFA, A. A.; HEWEDI, D. H.; EISSA, A. M.; FRYDECKA, D.; MISIAK, B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 8, p. 343, 2014

JAKUBOWSKI, H. Protein N-Homocysteinylation and Colorectal Cancer. **Trends in Cancer**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 7–10, 2019.

SMITH, A. D.; KIM, Y.-I.; REFSUM, H. Is folic acid good for everyone? **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 87, n. 3, p. 517–533, 2008.

MORRIS, M. S.; JACQUES, P. F.; ROSENBERG, I. H.; SELHUB, J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 193–200, 2007.

LIU, Z.; CUI, C.; WANG, X.; FERNANDEZ-ESCOBAR, A.; WU, Q.; XU, K.; MAO, J.; JIN, M.; WANG, K. Plasma Levels of Homocysteine and the Occurrence and Progression of Rectal Cancer. **Medical Science Monitor**, [s. l.], v. 24, p. 1776–1783, 2018.

KIM, Y.-I. Does a High Folate Intake Increase the Risk of Breast Cancer? **Nutrition Reviews**, [s. l.], v. 64, n. 10, p. 468–475, 2006.



STANISŁAWSKA-SACHADYN, A.; BORZYSZKOWSKA, J.; KRZEMIŃSKI, M.; JANOWICZ, A.; DZIADZIUSZKO, R.; JASSEM, J.; RZYMAN, W.; LIMON, J. Folate/homocysteine metabolism and lung cancer risk among smokers. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. e0214462, 2019.

WALLACE, K.; GRAU, M. V.; LEVINE, A. J.; SHEN, L.; HAMDAN, R.; CHEN, X.; GUI, J.; HAILE, R. W.; BARRY, E. L.; AHNEN, D.; MCKEOWN-EYSEN, G.; BARON, J. A.; ISSA, J. P. J. Association between Folate Levels and CpG Island Hypermethylation in Normal Colorectal Mucosa. **Cancer Prevention Research**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. 1552–1564, 2010.

PUFULETE, M.; EMERY, P. W.; SANDERS, T. A. B. Folate, DNA methylation and colo-rectal cancer. **Proceedings of the Nutrition Society**, [s. l.], v. 62, n. 2, p. 437–445, 2003.

MARCHIONI, D. M. L.; VERLY-JR., E.; STELUTI, J.; CESAR, C. L. G.; FISBERG, R. M. Ingestão de folato nos períodos pré e pós-fortificação mandatória: estudo de base populacional em São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 29, n. 10, p. 2083–2092, 2013.

BERNARDES, J. Ingestão de folato na dieta de gestantes é inadequada. **ASBRAN**. 27 jan. 2014. Disponível em: <<https://www.asbran.org.br/noticias/ingestao-de-folato-na-dieta-de-gestantes-e-inadequada>>. Acesso em: 27 set. 2020.

MARQUES, Marina Fonseca; MARQUES, Millene Márcia; XAVIER, Eliane Rodrigues. Fortificação de alimentos: uma alternativa para suprir as necessidades de micronutrientes no mundo contemporâneo. **HU Revista**, v. 38, n. 1 e 2, 2012.