

**IMPORTÂNCIA DO ÁCIDO FÓLICO****IMPORTANCE OF FOLIC ACID**

ARIELLA ANDRADE MARCHIORO. Aluna do Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá.

ANACHARIS BABETO DE SÁ-NAKANISHI. Professora Mestre do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

PAULA ALINE ZANETTI CAMPANERUT. Professora do Curso de Farmácia da UNINGÁ.

**Endereço para correspondência:** Paula Campanerut. Av. Colombo, 9727. CEP: 87070-810 Maringá-PR. paula.campanerut@yahoo.com.br

**RESUMO**

O ácido fólico é um micronutriente que atua como coenzima necessária para a multiplicação celular, do ciclo homocisteína-metionina e do metabolismo de aminoácidos. Este trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica, e teve por finalidade descrever a importância do ácido fólico em vários estágios de vida de um indivíduo. Muitos estudos vêm demonstrando a importância dessa vitamina na gestação, assim como a sua aplicação terapêutica nas doenças cardiovasculares, neurológicas, e em alguns tipos de câncer. Na gestação, a administração do folato se faz importante, pois nesta fase a demanda desse micronutriente está aumentada. A utilização de ácido fólico na terapia da doença coronariana diminui os níveis de homocisteína. Sua aplicação em neuropatologias possivelmente se dá por aumentar a concentração de serotonina na fenda sináptica e também pela sua ação antioxidante. Já no tratamento do câncer, são comumente utilizadas na quimioterapia drogas antifolato, a qual bloqueia a síntese de DNA da célula tumoral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ácido Fólico, gestação, doença cardiovascular, manifestações neurológicas, câncer.

**ABSTRACT**

Folic acid is a micronutrient that acts as a coenzyme necessary for cellular proliferation, the homocysteine-methionine cycle and metabolism of amino acids. This work was conducted through a literature review and was to describe the importance of folic acid in various stages of life. Many studies have demonstrated the importance of this vitamin during pregnancy, as well its therapeutic application in cardiovascular diseases, neurological diseases and some types of cancer. In pregnancy, the administration of folate is important because this stage the demand of the micronutrient is increased. The use of folic acid in therapy of coronary disease reduces the levels of homocysteine. Its application in neuropathology probably occurs by increasing the concentration of serotonin in the synaptic cleft and also by its antioxidant action. Already in cancer treatment, are commonly used in chemotherapy antifolate drug, which blocks the synthesis of DNA of the tumor cell.

**KEYWORDS:** Folic Acid, pregnancy, cardiovascular disease, neurological manifestationsn cancer.

## INTRODUÇÃO

O ácido pteroilmonoglutâmico, comumente denominado de ácido fólico, é uma vitamina hidrossolúvel que não é sintetizada pelos mamíferos, podendo ser encontrada em vegetais verdes como espinafre, aspargo, brócolis e couve, como também em vísceras, feijão, abacate, abóbora, batata, carne de vaca, carne de porco, cenoura, fígado, laranja, leite, maçã, milho, ovo e queijo.

Os folatos estão envolvidos em complexas vias e em um grande número de processos bioquímicos essenciais para a vida, atuam como cofator para as enzimas implicadas na biossíntese de nucleotídeos purínicos e pirimidínicos, e nas reações de metilação. A ingestão adequada de ácido fólico varia de acordo com a idade e sexo. O requerimento diário desta vitamina é progressivo durante a infância, e essa necessidade se altera em situações nas quais ocorrem modificações do metabolismo, como na gestação e na lactação.

O ácido fólico atua como transportador intermediário de unidades monocarbônicas (grupos metila e formil) nas reações de síntese dos ácidos nucléicos, DNA e RNA, como também nas várias reações metabólicas envolvendo os aminoácidos glicina, serina, metionina e homocisteína. Portanto, este micronutriente tem o papel de coenzima nessas reações.

Devido ao metabolismo do folato, a utilização terapêutica do mesmo vem sendo cada vez mais estudada em diversas patologias, como por exemplo, em doenças cardiovasculares, onde comumente ocorre um aumento do aminoácido homocisteína que apresenta uma forte relação com fatores causadores da elevação da pressão arterial, assim como em doenças neurológicas, que altera o funcionamento de alguns neurotransmissores e ainda causa danos em alguns lobos cerebrais.

O estudo sobre o metabolismo do folato também é relevante na área da oncologia, onde é freqüente a administração de drogas antifolatos para o tratamento de diversos tipos de câncer. Esta utilização se explica pela relação dessa vitamina com o processo de multiplicação celular, sendo o mesmo essencial para a síntese de timina que é parte integrante do DNA, e para as sínteses de purinas e de alguns aminoácidos.

Por desempenhar função essencial na divisão celular, este micronutriente tem aspecto central no desenvolvimento fetal. Durante a gravidez interfere com o alargamento do útero, aumento dos eritrócitos e crescimento da placenta e do feto.

A despeito de toda essa importância, persiste ainda um considerável grau de desconhecimento acerca do valor do ácido fólico, tanto entre a população geral, como até mesmo entre profissionais da saúde. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo esclarecer os múltiplos aspectos farmacológicos do folato, contribuindo para disseminação de conhecimentos úteis à prevenção e à redução dos danos provocados pela sua deficiência.

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a suplementação com ácido fólico pode reduzir significativamente o risco de doenças cardiovasculares, hematológicas, neurológicas, desordens neuropsicológicas, defeito do tubo neural, e câncer, incluindo câncer cervical, pulmonar, cerebral, colorretal e mamário (REZK et al., 2003). Além disso, o folato apresenta aspecto central no desenvolvimento fetal (FONSECA et al., 2003).

## GESTAÇÃO

Durante a gestação há um aumento da demanda de nutrientes que são necessárias para garantir a intensa hematopoiese, o crescimento e desenvolvimento de tecidos como o útero, glândulas mamárias, e também o desenvolvimento do feto (MELO, 2004).

A transferência de folato em níveis adequados, entre mãe e feto, é essencial para o desenvolvimento gestacional normal, tendo a placenta o papel de modulador, ou seja, é um órgão feto-materno responsável pela troca de substâncias entre as circulações sanguíneas da mãe e do feto (MELO, 2004).

A transferência placentária de folato parece ser muito eficiente, pois os níveis dessa vitamina encontrados no sangue de recém-nascidos excedem aos níveis de suas mães, o que sugere a participação de um sistema de transporte mediado por carreador específico que controla a disponibilidade de folato para ambos, placenta e feto (MELO, 2004). Sabe-se que a transferência materno-fetal de folato possui um transportador de alta afinidade, sendo que a absorção pelas vesículas de membrana de microvilos da placenta é dependente de um gradiente de pH, com ligação máxima em pH 6,0 (MELO, 2004). A placenta é rica em proteínas que captam folato e atuam como receptores de membrana nesta captação, entretanto ainda desconhece o mecanismo placentário do mesmo (DEVINCENZI, 2008).

A ingestão inadequada desse nutriente pode resultar em retardo do crescimento fetal e resistência reduzida a doenças infecciosas, ou seja, pode interferir no desenvolvimento da criança (THAME et al., 1998).

O ácido fólico durante a gestação é importante na prevenção de defeitos do tubo neural e complicações comuns à gravidez, como a prematuridade, anemia, e baixo peso ao nascer. Em países ocidentais há implementação da fortificação de alimentos com ácido fólico, sendo esta uma maneira custo efetiva de reduzir os efeitos desencadeados pela deficiência desse micronutriente (FONSECA et al., 2003).

## DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Em 1969, foi observado por McCully uma correlação entre os níveis aumentados de homocisteína plasmática (hiper-homocisteinemia) e a ocorrência de doenças vasculares oclusivas como, infarto agudo do miocárdio, doença aterosclerótica e trombose. A partir de então, foram desenvolvidos estudos que confirmaram esta hipótese, sendo a hiper-homocisteinemia um novo fator importante para o desenvolvimento destas doenças (UEHARA; BALUZ; ROSA, 2005).

A homocisteína é um aminoácido que é sintetizado no organismo a partir de um outro aminoácido chamado de metionina. O folato apresenta participação nesta via, pois este funciona como um doador de grupos metila na conversão da homocisteína em metionina. A única fonte de metionina é a ingestão alimentar, sendo encontrado principalmente nas proteínas animais (GARCIA et al., 2001).

Ainda não foi esclarecido o mecanismo preciso do efeito aterotrombótico exercido pela homocisteína. No entanto, já é conhecido que a hiper-homocisteinemia inibe o crescimento de células endoteliais e estimula a proliferação de células musculares lisas, o que favorece a aterosclerose. Esta proliferação de células musculares lisas se dá devido à oxidação da homocisteína que produz peróxidos de lipídeos, e inativa a molécula de óxido nítrico (NO) que tem como função inibir a proliferação e migração de células musculares lisas, portanto, quando inativado, deixa o endotélio mais vulnerável aos danos promovidos pela homocisteína (UEHARA; BALUZ; ROSA, 2005).

A ação deletérica da homocisteína pode ser explicada por diversos mecanismos, dentre eles: lesão das células endoteliais, ativação de fatores de coagulação,

aumento da adesividade e consumo plaquetário, e oxidação das proteínas LDL (PORTELA et al., 2002).

Sachdev, 2004 relata que o mecanismo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, é que a homocisteína leva a liberação de mediadores inflamatórios que apresentam papel ativo na aterosclerose, tais como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ). Um dos mecanismos que justifica o desenvolvimento da trombose é a alteração da homeostasia sanguínea, que promove uma agregação plaquetária devido a um aumento na síntese de tromboxano A<sub>2</sub>, diminuição na síntese de prostaciclina, e ativação da cascata de coagulação, devido à inibição dos anticoagulantes naturais, como o fator V, X, XII (SACHDEV, 2004).

Níveis aumentados de homocisteína ocorrem quando existe uma deficiência nos níveis de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> ou B<sub>6</sub>, tais deficiências podem ser desencadeadas por fatores genéticos ou por estilos de vida (GARCIA et al., 2007). Drogas e hormônios também podem induzir a uma hiper-homocisteinemia (NEVES; MACEDO; LOPES 2004). Além de que, uma ingestão de folato inferior à quantidade adequada também pode resultar em elevações dos níveis plasmáticos deste aminoácido (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2004).

Alguns estudos têm mostrado que até 10% dos eventos coronários podem ser atribuídos ao aumento dos níveis de homocisteína (GARCIA et al., 2007) (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2004).

Com a obrigatoriedade da fortificação de alimentos como trigo e cereais com 140 microgramas de ácido fólico a cada 100 gramas de farinha, estima-se que haja uma redução de 3% no risco de estenose das artérias coronárias associado à homocisteína (SACHDEV, 2004).

## MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Os folatos apresentam funções importantes no desenvolvimento do sistema nervoso central e no metabolismo de alguns neurotransmissores (MARTÍNEZ et al., 2005).

Existem evidências de que o status do folato e da homocisteína predigam a gravidade da depressão (SACHDEV, 2004). Acredita-se que a elevação dos níveis de homocisteína tem sido associada com várias doenças neurológicas, incluindo a depressão (BROCARDO, 2008).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC). Devido ao papel do glutamato na plasticidade neuronal, a modulação do sistema glutamatérgico tem sido investigada em estudos sobre transtornos de humor que apresentam diminuição do humor, da concentração, da atenção e da memória (BROCARDO, 2008). Ainda de acordo com Brocardo, 2008, o efeito antidepressivo do ácido fólico parece envolver os sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, glutamatérgico, opioidérgico, a via L-arginina-NO-GMPc, e as cascatas de sinalização celular. A patogênese da depressão parece estar relacionada com o sistema monoaminérgico, particularmente com os mecanismos noradrenérgico e serotoninérgico (BROCARDO, 2008). Assim, o ácido fólico possivelmente aumenta os níveis de serotonina (5-HT) na fenda sináptica por inibir a sua recaptação. Outro mecanismo que pode estar envolvido no efeito antidepressivo do folato é a sua ação sobre a enzima de síntese de óxido nítrico (NO) (BROCARDO, 2008).

O ácido fólico também possui efeito antimaníaco, possivelmente explicado pelas suas propriedades antioxidantes, uma vez que ele foi capaz de prevenir a lipoperoxidação e a diminuição das atividades das enzimas oxidantes do córtex cerebral e do hipocampo (BROCARDO, 2008).

A interrupção do ciclo de remetilização (metabolismo da homocisteína) chega a causar neuropatias, como disfunções neurocognitivas e demência. Elevadas concentrações de homocisteína no sangue estão associadas ao risco de Alzheimer, pois este aminoácido desencadeia atrofia do lobo meio temporal. Assim, mediante a autópsia, tem-se observado déficit dos níveis de folato que coincide com a atrofia dos lobos frontal, parietal e temporal, além de outras lesões neurocorticais próprias desta patologia (MARTÍNEZ et al., 2005). Desse modo, o ácido fólico é capaz de reverter danos oxidativos encontrados em doenças crônicas não transmissíveis de ordem neurológica como o Alzheimer e o Parkinson (BROCARD, 2008). Este tipo de neuropatia pode ser prevenido pela ingestão de metionina (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2004).

## CÂNCER

O câncer é desencadeado a partir de alterações nos genes envolvidos no controle da divisão celular. Essas mutações acumuladas em uma única célula ao longo dos anos, desencadeiam uma instabilidade celular levando a um descontrole na sua proliferação (NEPOMUCENO, 2005). Este funcionamento desordenado das células ocasiona a propagação de células tumorais e a formação de um câncer (RAMPERSAUD; BAILEY; KAUWELL, 2002).

Na oncogênese há duas classes de genes que possuem maior importância, o proto-oncogene e o gene supressor de tumor. O primeiro promove crescimento, diferenciação e proliferação celular, enquanto o segundo como o nome mesmo diz, inibe estes mesmos processos (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002). Acredita-se que a deficiência de folato provoca alterações na estrutura do DNA, podendo alterar a expressão do gene supressor e do proto-oncogene (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

As vitaminas antioxidantes, como o ácido fólico, apresentam papel importante na prevenção de doenças, pois impedem que ocorra aumento das lesões do DNA. Acredita-se que a deficiência desta vitamina seja uma provável causa de alguns tipos de câncer, pois a mesma desencadeia alterações na estrutura do DNA (RAMPERSAUD; BAILEY; KAUWELL, 2002).

A base da quimioterapia do câncer se dá através da inibição da enzima timidilato-sintase, bloqueando então a síntese de monofostato de desoxitimidilato que é um precursor contínuo para a síntese de DNA. Tem-se o 5-fluorodesoxiuridilato (FdUMP) como droga representante desta classe (RAMPERSAUD; BAILEY; KAUWELL, 2002).

Tais observações sugerem que a carência de ácido fólico teria um efeito inibitório na progressão de neoplasia (multiplicação anormal de células) ou mesmo causaria regressão dos tumores já estabelecidos (BALUZ; CARMO; ROSAS, 2002).

Mais de 200 estudos epidemiológicos tem conduzido aos efeitos protetores de frutas e vegetais, ricos em ácido fólico, contra o risco de câncer (RAMPERSAUD; BAILEY; KAUWELL, 2002).

## REFLEXÕES

O ácido fólico é um micronutriente indispensável para o organismo, pois atua como coenzima necessária para a multiplicação celular, onde participa da síntese das purinas e pirimidinas durante a replicação do DNA, do ciclo homocisteína-metionina e do metabolismo de aminoácidos.

O folato é de fundamental importância durante a gestação, pois nesta fase, a eritropoiese materna está aumentada e os tecidos do feto estão se formando rapidamente, portanto, tem-se uma maior necessidade desta coenzima para a multiplicação celular.

A relação do ácido fólico com as doenças cardiovasculares se explica devido à deficiência de folato acarretar um aumento do aminoácido homocisteína, que desencadeia uma série de fatores que levam ao desenvolvimento da aterosclerose. Portanto, com a administração de folato, a concentração de homocisteína é diminuída, regredindo a evolução da doença e atenuando os sintomas cardiovasculares.

Quando a concentração de homocisteína se encontra em alta, também podem ser observadas neuropatias, sendo que ainda há uma maior necessidade de estudos que justifiquem a relação deste aminoácido com seus efeitos neurotóxicos. Entretanto, já foi descrito que em casos de depressão, essa vitamina pode melhorar o efeito da fluoxetina, pois apresentam mecanismo de ação semelhante a este medicamento, aumentando a concentração do neurotransmissor serotonina na fenda sináptica.

Já a relação do ácido fólico com o câncer se justifica pela possibilidade de ocorrer aberrações na estrutura do DNA devido à carência do mesmo. A base da quimioterapia se dá através do bloqueio de monofostato desoxitimidilato que é um precursor contínuo para a síntese de DNA, portanto, a multiplicação da célula cancerosa fica prejudicada.

## AGRADECIMENTOS

A. B. S. Nakanishi coordenou o projeto em conjunto com A. A. Marchioro e P. A. Z. Campanerut revisou a bibliografia, sendo as responsáveis pela autoria e revisão final deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BALUZ, K.; CARMO, M. das G.T. do; ROSAS, G. **O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão.** Revista Brasileira de Cancerologia, v.48, n.4, 2002.
2. BROCARDO, P.S. de. **Efeitos do ácido fólico em modelos animais de depressão e de mania.** Florianópolis, 2008. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina.
3. DEVINCENZI, M.U. et al. **Ácido Fólico: sua importância em situações fisiológicas do ciclo vital.** Compacta Nutrição: de Projetos Médicos, São Paulo, 2008.
4. FONSECA, V.M. et al. **Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v.6, n.7, 2003.
5. GARCIA, S. et al. **La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio?** Anales de Medicina Interna, v.18, n.4, 2001.
6. GARCIA, G. et al. **Homocisteína, folato e vitamina B12 em pacientes colombianos e portadores de coronariopatia.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.89, n.2, 2007.
7. GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2004, p. 1308-1310.
8. LOPES, M.A.B.; BUNDUKI, V.; ZUGAIB, M. **Como administrar o ácido fólico o período periconcepcional?** Revista da Associação Médica Brasileira, v.50, n.4, 2004.
9. MARTÍNEZ, A.B.O. et al. **Estimación de la ingesta y necesidades de enriquecimento de folatos y ácido fólico en alimentos.** Archivos Latinoamericanos de Nutrición, v.55, n.1, 2005.
10. MELO, G.J. de O. **A importância do ácido fólico para o desenvolvimento embrionário e seu papel protetor de ocorrência de gestações afetadas pelos defeitos do tubo neural.** Cadernos Interdisciplinares: Saúde Tecnologia e Questão social, v.1, n.1, 2004.
11. NEPOMUCENO, J.C. **Dieta e Câncer: Vitaminas antioxidantes.** Journal of Bioscience, v.21, n.1, p. 141-146, 2005.
12. NEVES, L.B.; MACEDO, D.M.; LOPES, A.C. **Homocisteína.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v.40, n.5, 2004.
13. PORTELA, F. et al. **A homocisteína e a mutação C677T da MTHF na doença inflamatória intestinal.** Jornal Português de Gastrenterologia, v.9, p. 407-411, 2002.
14. RAMPERSAUD, G. C.; BAILEY, L.B.; KAUWELL, G.P.A. **Relationship of folate to colorectal and cervical cancer: Review and recommendations for practitioners.** Journal of The American Dietetic Association, v.102, n.9, 2002.

15. REZK, B.M. et al. **Tetrahydrofolate and 5-methyltetrahydrofolate are folates with high antioxidant activity. Identification of the antioxidant pharmacophore.** Elsevier B. V., nov. 2003.
16. SACHDEV, P. **Homocisteína e transtornos psiquiátricos.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v.26, n.1, 2004.
17. THAME, G. et al. **Folato, Vitamina B12 e Ferritina Sérica e Defeitos do Tubo Neural.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v.20, n.8, 1998.
18. UEHARA, S.K.; BALUZ K.; ROSA, G. **Possíveis mecanismos trombogênicos da hiperhomocisteinemia e o seu tratamento nutricional.** Revista Nutrição, v.18, n.6, p. 743-751, 2005.