

Ácido fólico

MUITO MAIS QUE UMA VITAMINA



O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel que constitui um dos exemplos mais emblemáticos do crescente interesse pelas novas funções das vitaminas. Existe também um grande interesse por sua implicação na redução das concentrações moderadas/elevadas de homocisteína, consideradas um novo fator de risco cardiovascular. Outra função atribuída a essa vitamina é sua relação com o câncer colorretal, além do crescente interesse em seu papel nas doenças neurodegenerativas.

INTRODUÇÃO

O termo ácido fólico se aplica a toda uma família de vitamínicos com atividade biológica equivalente. Outros termos, como folato e folacina, também são empregados indistintamente para designar estes compostos. Em alguns casos, também se utiliza o termo vitamina B₉.

Em 1931, a hematologista britânica Lucy Wills descreveu um “ novo fator hematopoiético” em levedura, que teria a capacidade de curar a anemia microcítica tropical prevalente na maioria das mulheres da Índia.

Posteriormente, esse mesmo fator

foi encontrado no extrato de fígado, o qual curava a anemia nociva; este novo e desconhecido composto foi denominado de “fator Wills”.

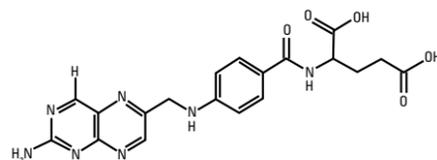
Depois destas descobertas, houveram diferentes tentativas de identificar esta substância como uma nova vitamina, atribuindo-lhe diversos nomes, como vitamina M ou vitamina Bc, relacionados com o animal utilizado para o estudo, macacos e galinhas.

Em 1941, HK Mitchell durante um estudo dos fatores de crescimento do *Lactobacillus casei* y *Streptococcus lactis*, propôs pela primeira vez o termo “ácido fólico”.

A palavra “fólico” deriva do latim

folium, que significa folha. O ácido fólico foi isolado em 1943, pela equipe de pesquisadores de E.L. Robert Stokstad (Laboratórios Lederle), sendo em seguida, determinada sua estrutura química e, em 1945, a síntese do ácido fólico, cuja estrutura é apresentada abaixo.

ESTRUTURA QUÍMICA DO ÁCIDO FÓLICO



A identificação do ácido fólico como uma substância capaz de curar a anemia megaloblástica ocorreu em 1945. Desde então, a deficiência de folato é reconhecida como uma das deficiências de vitaminas com maior prevelência em todo o mundo.

Atualmente, além da utilização terapêutica do ácido fólico para tratamento da anemia megaloblástica e da deficiência subclínica desta vitamina, uma nova pesquisa estuda suas potenciais funções na prevenção de defeitos de nascimento, doenças cardiovasculares, câncer e, ainda, a manutenção da função cognitiva durante o processo de envelhecimento e inclusão na presença de sintomas relacionados a doenças neurodegenerativas.

METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO E PRINCIPAIS FONTES NA NATUREZA

A absorção do ácido fólico em concentrações fisiológicas no homem é feita principalmente no primeiro terço do intestino delgado, por processo ativo saturável dependente de pH e de sódio, apesar de ocorrer também em toda a extensão do mesmo. Porém, em altas concentrações, atravessa diretamente a parede dos enterócitos.

O folato encontra-se no plasma distribuído em três frações: o folato livre, e os ligados aos transportadores de baixa e de alta afinidade que são responsáveis pelo transporte do folato para as células da medula, reticulócitos, fígado, fluido cerebrospinal e células tubulares renais. Supõe-se que este transporte seja ativo e mediado por um carreador, uma vez que ocorre contra um gradiente de concentração.

As reservas normais no organismo variam de 5mg a 10mg, onde metade encontra-se no fígado, principalmente na forma de poliglutamato.

O ácido fólico é

amplamente distribuído na natureza, sendo encontrado praticamente em todos os alimentos naturais na forma de folato. As principais fontes são as vísceras, carnes, verduras com folhas verde-escuras (espinafre, aspargo e brócolis), leguminosas (ervilhas, feijão e lentilha), laranja e gema de ovo.

A Tabela abaixo apresenta a quantidade de folato em alguns alimentos.

| QUANTIDADE DE FOLATO EM ALGUNS ALIMENTOS | |
|--|-----|
| Folato (µg/100g) | |
| Fígado de galinha | 590 |
| Farelo de trigo | 260 |
| Espinafre cozido | 140 |
| Brócolis cozido | 110 |
| Farinha de aveia | 60 |
| Laranja | 37 |
| Aspargo cozido | 30 |
| Pão branco | 27 |
| Banana | 22 |
| Arroz cozido | 6 |

Fonte: Adaptado de *The Composition of Foods*

O ÁCIDO FÓLICO E A SAÚDE

O ácido fólico é um nutriente essencial para a vida da célula, de modo que a sua deficiência leva ao desenvolvimento de doenças de gravidade variável. O distúrbio mais comum que ocorre como resultado da deficiência de ácido fólico é anemia macrocítica ou megaloblástica, cujas manifestações clínicas são muito semelhantes as da anemia induzida por vitamina B₁₂. Na anemia megaloblástica,



a diminuição das concentrações séricas de folato ocorre em duas etapas sucessivas: uma etapa rápida, em que ocorre uma diminuição das concentrações séricas, sem que os folatos hepáticos estejam significativamente empobrecidos, e uma segunda etapa, mais gradual, que parece refletir a liberação dos folatos do tecido e a desordem na síntese do DNA no rápido crescimento dos tecidos. Nesta etapa, os eritrócitos são substituídos por eritrócitos pobres em folatos e surgem anormalidades na medula óssea. A aparição de formas grandes na série eritrócita e o surgimento de leucócitos poliformonucleares hiper segmentos, são característicos nessa fase.

Se a anemia megaloblástica se instala de forma crônica, também surgem sintomas hematológicos, gerais e neuropsiquiátricos. Entre os sintomas gerais, destaca-se a anestesia e a anorexia, que vão aparecendo de forma progressiva. Entre os sintomas neuropsiquiátricos, se observam distúrbios do sono e da memória, irritabilidade e convulsões. Em alguns casos, também pode surgir neuropatia periférica, síndrome cerebelar, depressão e demência. Os sintomas da carência se revertem ou melhoram com a administração de ácido fólico, desde que a lesão, especialmente de doenças neurológicas, não sejam irreversíveis.

A anemia megaloblástica geralmente é tratada com doses de 10mg a 20mg/dia de ácido fólico por via oral. A forma farmacêutica mais comumente usada é o 5-formilTHF ou ácido folínico.

A deficiência de folatos é frequente em mulheres grávidas, pessoas de idade avançada, bebês

premature e recém nascidos.

Em grávidas, a anemia por carência de ácido fólico é muito frequente no terceiro trimestre de gravidez, sendo produzida, principalmente, devido ao aumento das necessidades nutricionais para o crescimento do feto e dos órgãos uteroplacentários. Nas pessoas de idade avançada, a carência de folatos geralmente se manifesta através de sintomas hematológicos e normalmente está associada a transtornos no comportamento, memória e demência. Na maioria dos casos, é causada pelo fornecimento insuficiente através da dieta. Já nos bebês prematuros e recém nascidos, a deficiência de ácido fólico ocorre se as mesmas não foram capazes de acumular reservas suficientes de ácido fólico durante a vida intrauterina, ou são alimentados com baixo teor de ácido fólico, ou ainda, porque a mãe possui deficiência em ácido fólico.

A biodisponibilidade, absorção, metabolismo e excreção dos folatos também pode ser modificada por uma série de circunstâncias, provocando alterações nos seus níveis. Certas patologias, como a doença de Crohn, doença celíaca, colite ulcerosa e a ressecção intestinal, podem conduzir a deficiência em folatos devido a uma alteração em sua absorção intestinal.

A deficiência em folatos é frequente nos alcoólicos crônicos, sendo produzida como consequência de vários mecanismos, tais como diminuição da ingestão, diminuição da absorção, alteração do metabolismo hepatobiliar do folato pelo efeito do álcool e aumento da excreção renal de folato.

As doenças malignas muitas vezes são associadas a carência de folato devido, principalmente, a diminuição da sua ingestão e ao aumento de suas necessidades por parte dos tecidos em rápido crescimento.

A carência de vitamina B₁₂ também pode induzir a deficiência de folatos, já que aletra seu metabolismo. Ambas as vitaminas são, respectivamente, substratos e coenzima da síntese de metionina. Um bloqueio na enzima

conduz ao acúmulo de folatos na forma metilTHF, o qual não pode metaboliza-se por outro mecanismo, o que resulta em folatos na forma não-funcional que, por sua vez, leva a redução concomitante do restante dos derivados ativos.

A interação com determinados medicamentos, como antitumorais, antiepiléticos, anticonvulsivos, antibióticos, diuréticos e contraceptivos orais, interferem com a absorção ou o metabolismo de ácido fólico, podendo levar a anemia megaloblástica.



Gravidez

A expressão “defeitos do tubo neural” (DTN) é um termo genérico que é usado para descrever uma malformação da medula espinhal, durante a fase embrionária ou fetal. Em suas várias formas (anencefalia, meningocele, espinha bífida) são particularmente graves e muitas vezes incompatíveis com a vida. A etiologia destes DNT é multifatorial e implica tanto fatores genéticos como ambientais, sendo que o estado nutricional de ácido fólico desempenha um papel importante.

Estudos tem determinado o efeito da suplementação do ácido fólico materno durante a gestação sobre a prevalência de DTN.

De fato, nas últimas três décadas, diferentes estudos mostram uma associação inversa entre folato e maior risco de malformações congênitas. Destes, o estudo mais significativo foi o conduzido pelo *United Kingdom Medical Research*

Council, que realizou um estudo duplocego, randomizado, para avaliar o papel da suplementação de ácido fólico na prevenção de DTN. O estudo foi conduzido em 33 centros de sete países diferentes e envolveu um total de 817 mulheres de alto risco, ou seja, que já haviam sofrido uma gravidez afetada por DTN e planejavam uma nova gravidez. As mulheres foram classificadas aleatoriamente em quatro grupos experimentais que receberam, respectivamente, ácido fólico, ácido fólico e suplemento multivitamínico sem ácido fólico, suplemento multivitamínico sem ácido fólico, ou placebo. A dose de ácido fólico utilizada foi de 4mg por dia (vinte vezes superior à dose recomendada para mulheres em idade fértil adultos). Entre as 593 mulheres que tomaram a suplementação de ácido fólico, havia apenas seis casos de DTN (1%), enquanto que entre 602 mulheres que não receberam a suplementação, 21 crianças (3,5%) apresentaram DTN. Segundo o estudo, a suplementação com 4mg de ácido fólico por dia no período periconcepcional reduziu o risco de recorrência de DTN em 72%.

Outros estudos indicam que não apenas a ingestão adequada de ácido fólico por mulheres grávidas, mas também a ingestão regular de outras vitaminas do complexo B, relacionadas metabolicamente com o ácido fólico (vitamina B₁₂ ou cobalamina), ajudam a reduzir o risco de anomalias congênitas não-genéticas, incluindo DTN.

As pesquisas comprovam que a maioria das DTN pode ser evitada através da ingestão materna de ácido fólico durante o período periconcepcional. No entanto, o mecanismo pelo qual a ingestão adequada de folato reduz o risco na fase crucial do desenvolvimento embrionário do tubo neural permanece desconhecido.

Recentes descobertas sobre o polimorfismo e outras variantes genéticas de outras enzimas envolvidas no metabolismo de folatos têm proporcionado uma nova interpretação para a bioquímica do ácido fólico, permitindo uma compreensão mais precisa de como

variações genéticas influenciam nas vias de embriogênese. Esses avanços têm sugerido que o nível de folato pode encontrar-se parcialmente baixo no controle genético, podendo envolver um “efeito coquetel” resultante da interação entre nutrientes, genes e enzimas. Estudos também demonstraram a existência de autoanticorpos para folatos receptores na membrana da célula no soro de mulheres que tiveram gravidez complicada com DTN, bloqueando a absorção celular de ácido fólico, o que poderia explicar por que alguns suplementos com ácido fólico impediram a DTN.

No entanto, mais estudos são necessários para assegurar que a associação observada entre autoanticorpos maternos contra receptores de folato e defeitos do tubo neural refletem uma relação causal.

Homocisteína e doença cardiovascular

Os níveis elevados de homocisteína tem sido identificados como fator de risco para doença cardiovascular e cerebrovascular. O aumento da ingestão de folatos pode estar associado à diminuição dos níveis de homocisteína e, conseqüentemente, levantou-se a

hipótese de que a ingestão de folato reduz a mortalidade por lesão vascular; contudo, estudos ainda estão sendo realizados para confirmar esta hipótese. No entanto, tem sido demonstrado que a homocisteína elevada não é um indicador específico da ingestão inadequada de folato. Isso pode ser causado por deficiências alimentares de vitamina B₁₂, vitamina B₆, por determinadas condições, como insuficiência renal, polimorfismo ou uso de determinados medicamentos. Na verdade, a concentração plasmática de homocisteína pode também ser influenciada por outros fatores alimentares, tais como riboflavina, álcool e cafeína, bem como fatores de estilo de vida, como tabaco ou hipertensão.

Por outro lado, ainda não existem ensaios clínicos completos que avaliam se o aumento da homocisteína é o agente causador da patologia vascular, ou é apenas um marcador ou um resultado da mesma.

Uma meta-análise realizada mostra resultados conflitantes sobre a relação entre o aumento da homocisteína e a doença cardiovascular. Entretanto, estudos demonstraram que as terapias com base na administração de folato

sozinho, ou em combinação com outras vitaminas do complexo B, reduz a homocisteína na maioria dos casos. A questão é se essa intervenção é capaz de reduzir a mortalidade por doença cardiovascular.

Prevenção do câncer

Vários estudos epidemiológicos e clínicos em humanos, bem como experiências com animais sugerem que o nível de folato pode ter participação na modulação do processo de carcinogênese.

Esta observação é válida para muitos tipos de tumores, sendo mais consistente no caso do câncer colorretal (uma baixa ingestão de folatos está relacionada com uma aumento do risco de câncer colorretal). Os mecanismos que mediam esta modulação incluem: alterações na metilação ao longo do genoma ou em um gene específico, e/ou alterações na estabilidade de DNA resultante de quebras na cadeia de DNA, ou a falta de incorporação de uracil. O folato desempenha um papel fundamental na metilação biológica e na síntese dos nucleotídeos e, portanto, não é surpresa que a falta de folato altere a metilação do DNA e diminua sua estabilidade. A hipótese de que estes dois mecanismos



são a chave pela qual o folato modula o risco de câncer, também é apoiada pela observação epidemiológica de que o polimorfismo afeta diferencialmente o risco relativo para câncer de cólon, dependendo do estado do folato, uma vez que esta enzima catalisa a reação que determina se o folato celular destina-se a metilação biológica ou a síntese de nucleótidos.

Este fenômeno sugere que há um desequilíbrio entre a metilação biológica e a síntese de nucleotídeos, que é responsável pela relação entre a carcinogênese e o folato. Além disso, esse polimorfismo parece interagir com o folato e a riboflavina na modulação do risco de câncer, variando de acordo com a localização do tumor.

O controle da proliferação celular, o qual também está relacionado à metilação do DNA, é outro mecanismo candidato à modulação exercida pelo folato na carcinogênese.

A deficiência de folato em tecidos epiteliais normais pode ser um fator contribuinte e predispõe a transformação neoplásica; segundo pesquisas, níveis modestos de suplementação de folato conseguem

suprimir o desenvolvimento de tumores em tecidos normais. No entanto, estudos em animais mostraram também que a dose e o tempo de intervenção de folato é crítica para fornecer uma proteção química segura e eficaz; níveis excepcionalmente altos de suplementação e a intervenção com ácido fólico, uma vez estabelecido o foco microscópico do tumor na mucosa intestinal, promoveram, ao invés de suprimirem, carcinogênese colorretal.

O conhecimento dos mecanismos pelos quais o folato modula a carcinogênese é essencial para se avançar na compreensão da biologia do câncer e permitir que as pesquisas com ácido

fólico e carcinogênese se transformem em iniciativas eficazes e seguras.

Estado cognitivo e doenças neurodegenerativas

Nos últimos anos, numerosos estudos mostraram uma alta incidência de deficiência de folato correlacionada com os sintomas mentais, especialmente depressão e déficit cognitivo, em pessoas com problemas psiquiátricos ou neurológicos e idosos. Além disso, estudos recentes com pessoas idosas sugerem uma ligação entre o ácido fólico, a homocisteína, o envelhecimento, a depressão e a demência, incluindo doença de Alzheimer e demência. Estudos tem demonstrado que os níveis elevados de homocisteína são um fator de risco para o desenvolvimento de demência e doen-



ça de Alzheimer. A etiologia deste fator de risco não é clara, mas pode ser devido a um efeito neurotóxico da homocisteína, ou a diminuição da disponibilidade de S-adenosilmetionina, resultando em uma hipometilação de tecido cerebral.

As pesquisas indicam que os níveis elevados de homocisteína estão associados a deficiência de ácido fólico, as vitaminas B₁₂ e B₆, e à função cognitiva prejudicada e demência, mas não há nenhuma evidência de que o tratamento com estas vitaminas possa intervir no declínio cognitivo ou demência, embora os níveis de homocisteína voltem ao normal. Da mesma forma, observou-se que, independentemente, hiper e baixas

concentrações de folato são fatores de risco para o desenvolvimento de algumas formas de demência e doença de Alzheimer e de declínio cognitivo em pessoas idosas, mas ainda não se tem clara evidência do efeito da vitamina B₆ ou B₁₂, bem como do ácido fólico, sozinho ou em combinação, em testes de função cognitiva em ambos os indivíduos normais e em pessoas com função cognitiva alterada.

UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Em situações onde existe um elevado risco de deficiência de folatos, são recomendados suplementos orais de ácido fólico, normalmente num preparado multivitamínico contendo 400mg a 500mg de ácido fólico. A suplementação multivitamínica durante a gravidez com doses de até 5 mg de ácido fólico tem sido demonstrado como reduzindo a incidência de malformações do feto, especialmente as deficiências do canal neural (malformações do cérebro e da medula espinal). Tal suplementação é também eficaz em

mulheres grávidas que tomam medicamentos anticonvulsivos para a epilepsia.

O desenvolvimento anormal de tecidos (displasia), característica de algumas situações pré-cancerosas, pode ser também favoravelmente afetada pela suplementação de folatos. Em vários estudos, envolvendo utilizadores de contraceptivos orais com displasia do cérvix uterino ou fumantes com displasia dos brônquios, três a quatro meses de tratamento com 10mg de ácido fólico diariamente reduz significativamente o número de células anormais.

Em casos agudos de anemia megaloblástica, o tratamento tem frequen-

temente de ser iniciado antes de ser feito um diagnóstico da causa. Para evitar complicações que possam surgir do tratamento de uma deficiência de vitamina B₁₂ com ácido fólico em tais circunstâncias, é preciso administrar ambas as vitaminas até estar disponível um diagnóstico específico.

O ácido fólico oral não é tóxico para o homem. Mesmo com doses diárias tão elevadas como 15mg (cerca de 40 vezes a DDR), não têm existido relatos substanciados de toxicidade e um suplemento diário de 10mg foi tomado durante cinco anos sem efeitos adversos. Tem sido dito que elevadas doses de ácido fólico podem contrariar os efeitos da medicação anti-epiléptica e assim aumentar a frequência dos ataques em pacientes susceptíveis. Tem também sido relatado que uma ingestão elevada de ácido fólico pode interferir com a absorção do zinco.

Uma dose elevada de ácido fólico pode mascarar uma deficiência em vitamina B₁₂. Não deve por isso ser utilizada indiscriminadamente em pacientes com anemia, dado o risco de danos no sistema nervoso devidos a deficiência em vitamina B₁₂.

Recomendações para uma ingestão diária de folatos têm sido formulada em 27 países, sendo que muitos deles seguem as recomendações do Comité de Alimentação e Nutrição do Conselho de Investigação Nacional Americano. No seu último guia (1989), esta organização recomenda uma ingestão diária de 20mg a 35mg de folatos na dieta alimentar para bebês, 50mg a 150mg para as crianças, 180mg para as mulheres e 200mg para os homens. Para cobrir as necessidades acrescidas durante a gravidez e a amamentação, são recomendadas, respectivamente, 400mg e 260mg a 280mg por dia. Alguns especialistas, incluindo um grupo sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde, recomendou uma ingestão de 600mg diários durante a amamentação.

O ácido fólico está disponível em



preparações orais, isolado ou em combinação com outras vitaminas e minerais (por exemplo, ferro), e como solução aquosa para injeções. Como o ácido é apenas fracamente hidrossolúvel, são utilizados os sais de folato para preparar fórmulas de dose líquida. O ácido fólico (também conhecido como leucovorina ou factor citrovorum) é um derivado do ácido fólico administrado por injeção intramuscular para contrariar a ação dos inibidores da reductase de di-hidrofolato, tais como o metotrexato. Para além disso, não é indicado para a prevenção e tratamento da deficiência de ácido fólico.

CONCLUSÃO

O ácido fólico é uma importante vitamina do complexo B (B₉) que contribui no combate à anemia, na regeneração celular e melhora a insuficiência cardiovascular (devido à substancial queda no teor de homocisteína no plasma). A suplementação de ácido fólico durante a gravidez foi associada ao baixo risco de defeitos no tubo neural, favorecendo, assim, o desenvolvimento saudável do bebê. Esta vitamina possui um importante papel na redução da incidência de câncer,

devido a sua atuação como cofator em reações envolvendo transferência de carbonos primários).

A enzima serina hidroximetil transferase, também chamada de treonina aldolase, codificada pelo gene glyA, está envolvida no metabolismo de ácido fólico em todos os organismos como, também, na biossíntese de glicina

em animais, plantas e microorganismos. Essa enzima é essencial na regeneração do composto tetrahydrofolato, a partir da sua forma metilada (5,10-metilenotetrahydrofolato) e catalisando a síntese de glicina e 5,10-metilenotetrahydrofolato, a partir de serina e tetrahydrofolato (THF).

Esta reação é muito importante, pois é a maior fonte dos grupos

de carbonos primários, fundamentais para diversas reações. O composto 5,10-metilenotetrahydrofolato e as suas formas reduzida e oxidada são requeridos em reações nas quais existe a necessidade de transferência de carbonos primários, como por exemplo, na biossíntese de compostos contendo grupos metil, anéis biossintéticos de purinas, denovotimidilato, metionina, lipídeos e outros compostos especiais.

A engenharia genética vem sendo utilizada para a obtenção de linhagens microbianas com diferentes características, com o objetivo de melhorar, intensificar ou conferir propriedades desejáveis aos alimentos, levando ao desenvolvimento de novos produtos, de acordo com as necessidades dos consumidores. As bactérias lácticas, largamente utilizadas na indústria alimentícia e, em especial, no setor de laticínios, constituem um alvo ideal para a utilização de engenharia metabólica uma vez que possuem metabolismo relativamente simples, basicamente convertendo o açúcar em ácido láctico; vias metabólicas relativamente bem conhecidas; genomas de algumas espécies já sequenciados e vários outros em andamento; e uma longa história de uso seguro na indústria de alimentos.

O mercado dos alimentos funcionais tende a crescer cada vez mais, assim como a busca por alimentos nutritivos e saudáveis. A produção de leites fermentados com teor elevado de ácido fólico é muito interessante para esse mercado e as bactérias lácticas utilizadas na fermentação podem aumentar o valor nutricional destes produtos.