

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE  
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES

**ÁCIDO FÓLICO**

Helio Vannucchi

*Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP*

Thais Helena Monteiro

*Mestranda do Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP*

---

**ILSI**



International  
Life Sciences  
INSTITUTE®

---

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS  
COMITÊ DE NUTRIÇÃO  
ILSI BRASIL  
FEVEREIRO 2010

---

© 2010 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil



**ILSI BRASIL**

**INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**

Rua Hungria, 664 - conj.113

01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035 5585 e-mail: ilsibr@ilsil.org.br

© 2010 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Vannucchi, Helio

Ácido fólico / Helio Vannucchi, Thais Helena Monteiro. -- São Paulo : ILSI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil, 2010. -- (Série de publicações ILSI Brasil : funções plenamente reconhecidas de nutrientes ; v. 10)

**Bibliografia**

1. Ácido fólico 2. Ingestão de nutrientes
3. Nutrição 4. Nutrição - Necessidades 5. Saúde - Promoção 6. Vitaminas na nutrição humana
- I. Monteiro, Thais Helena. II. Título. III. Série.

10-02250

CDD-613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada : Promoção da saúde 613.2

**ISBN: 978-85-86126-23-9**

## 1. INTRODUÇÃO

O ácido fólico está funcional e historicamente relacionado à vitamina B<sub>12</sub>. Em 1943, a partir de estudos cujo objetivo era avaliar fatores de crescimento não identificados em bactérias e animais é que essa vitamina foi primeiramente isolada, e em 1945 identificada a síntese do ácido pteroilmonoglutâmico. Quinze anos antes dessa descoberta, Lucy Wills já havia descrito a existência de um novo fator hematopoiético em leveduras e extratos de fígado, que teria a capacidade de curar a anemia macrocítica tropical na Índia. Day e colaboradores encontraram um fator antianemia para os macacos a partir de leveduras e designaram-no “vitamina M”. Stokstad e Manning descobriram um fator de crescimento para frangos, nomeando-o “Fator U”. Hogan e Parrott identificaram um fator antianemia para os frangos a partir de extratos de fígado, identificando-o como “vitamina B<sub>C</sub>”.

A partir de 1941, na tentativa de purificar o fator extrínseco descoberto no fígado e que sabia-se ser capaz de curar a anemia perniciosa na Índia (causada por deficiência de vitamina B<sub>12</sub>), Wills e colaboradores obtiveram um outro fator presente nas folhas de espinafre que não era eficaz no tratamento deste tipo de anemia, mas que era responsável pela estimulação do crescimento de *Streptococcus lactis*, e para este desconhecido fator foi utilizada a nomenclatura de “Factor Wills”, que foi isolado e para o qual propuseram a utilização do termo ácido fólico. O termo fólico deriva do latim *folium*, folha, devido à sua presença em vegetais predominantemente folhosos.

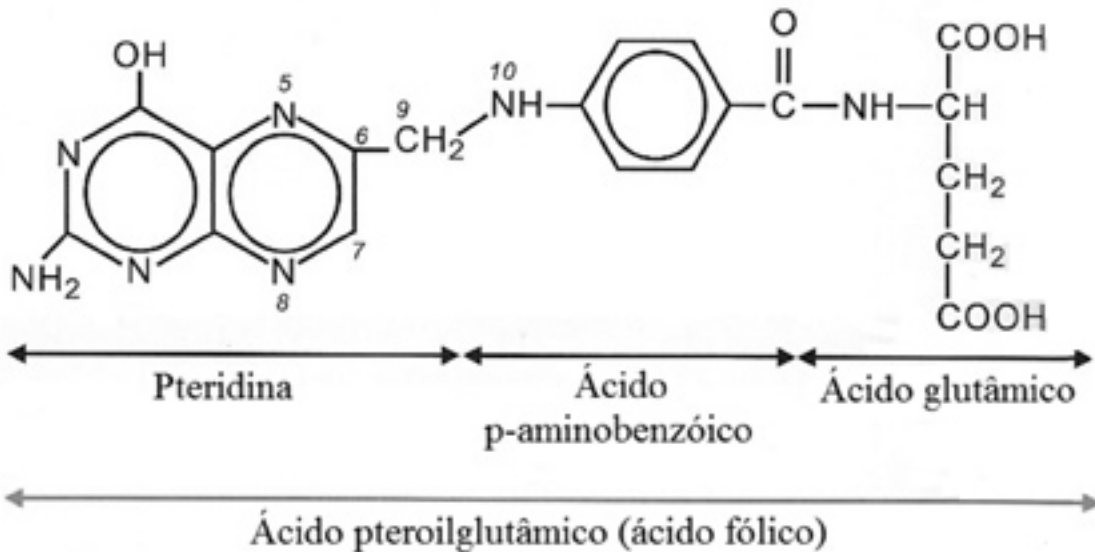
Em 1945, Angier e colaboradores descreveram a estrutura química do composto. Spies demonstrou que a vitamina é capaz de curar a anemia megaloblástica durante o período gestacional. Em 1962, foram estabelecidos os critérios diagnósticos para a deficiência de folato e estimadas as necessidades de ácido fólico para adultos, as quais serviriam como base para o estabelecimento das atuais recomendações de ingestão.

Na primeira metade do século XX, destacam-se a identificação e a síntese das formas de ácido fólico para o tratamento de deficiências nutricionais e da anemia macrocítica, enquanto na segunda metade houve importante destaque em relação às vias de absorção e metabolismo da vitamina e suas possíveis relações com outras doenças, tais como câncer, doenças cardiovasculares e defeitos congênitos. Publicações a partir da década de 1990 mostraram que o aumento dos níveis de homocisteína estaria associado ao defeito congênito do tubo neural, sendo que a partir de 1993 o Serviço de Saúde Pública americano passou a recomendar a ingestão diária adequada de folato para todas as mulheres em idade fértil, a fim de reduzir o risco de malformações do feto, tais como espinha bífida e outros defeitos do tubo neural.

## 2. ESTRUTURA

O ácido fólico é uma vitamina do complexo B, hidrossolúvel, cuja fonte é exclusivamente exógena. O termo é uma designação comum para a fórmula farmacêutica do ácido pteroilglutâmico, que é a forma estável da vitamina, embora não seja aquela metabolicamente ativa, e inclui qualquer membro da família dos pteroilglutamatos, cuja fórmula estrutural possui uma conjugação do ácido pterico a pelo menos um resíduo de ácido L-glutâmico (Figura 1). Anteriormente denominado de vitamina B<sub>C</sub>, vitamina M ou fator U, é um composto heterocíclico de fórmula molecular

$C_{19}H_{19}N_7O_6$ . O folato plasmático encontra-se principalmente sob a forma de tetra-hidrofolato, principal forma ativa da vitamina, que se constitui em um monoglutamato proveniente da redução do ácido pteroilglutâmico (poliglutamato) a partir de substituições nas posições 5 e 10 do núcleo da pteridina, sendo este processo realizado no fígado.



**Figura 1.** Estrutura química do ácido fólico.

Fonte: Contreras, 2005.

### 3. METABOLISMO

A maior parte do folato ingerido pela dieta (cerca de 90%) está na forma de poliglutamatos reduzidos, ligados a proteínas. Essas formas se modificam no intestino para que ocorra a absorção, a qual requer a perda de resíduos de glutamato a partir da enzima pteroilpoliglutamato hidrolase, conversão em formas oxidadas devido à alta instabilidade da vitamina, e liberação de suas proteínas alimentares por ação das proteases digestivas. Os monoglutamatos formados são absorvidos mediante mecanismo de transporte ativo em toda a extensão luminal do intestino delgado, sendo o seu terço proximal o principal local de absorção. A presença de proteínas ligantes de folato na borda em escova está envolvida com o processo de transporte ativo, visto que possuem alta afinidade pelo folato. Todavia, quando em altas doses, o mecanismo de escolha para absorção da vitamina é o da difusão passiva.

Para que ocorra a absorção da membrana basolateral para o sangue, é necessária a ação de enzimas presentes na superfície da borda em escova dos enterócitos, convertendo-os em suas formas ativas a partir da re-adição de novos resíduos de poliglutamatos e voltando à forma reduzida. A vitamina B<sub>12</sub> é necessária também na captação e na utilização adequadas de folato. A mucosa do duodeno e da parte superior do jejuno é rica em dihidrofolato redutase, enzima necessária para a metilação do folato reduzido e absorvido a partir da dieta. O transporte pela circulação até os tecidos ocorre sob a forma de 5-metil-tetrahydrofolato (5-metil-THF), conjugada principalmente com a albumina ou

com proteínas de alta afinidade por folato, e são metabolizados principalmente no fígado. A taxa plasmática de folato é de 10 a 30 nmol/L, enquanto nos eritrócitos sua concentração é de 10 a 30 vezes maior.

Um suprimento constante de tetrahydrofolato é proporcionado pela alimentação e pelo ciclo entero-hepático dessa vitamina. A enzima dihydrofolato redutase catalisa a redução da dihydrofolato (DHF) para sua forma ativa tetrahydrofolato (THF) no fígado e em outros tecidos. Os tecidos-alvo dessa vitamina são principalmente os de rápida divisão celular, como medula óssea e mucosa gastrointestinal. O fígado realiza a redução e a metilação do ácido pteroilglutâmico e secreta o tetrahydrofolato através da bile. Após ser secretado na bile, o tetrahydrofolato é reabsorvido pelo intestino e em seguida liberado aos tecidos. Essa via metabólica disponibiliza cerca de 200 mcg/dia de folato para utilização tecidual. A reabsorção “de novo” no intestino corresponde ao folato proveniente da secreção biliar e, em menor proporção, sintetizado pelas bactérias intestinais, contribuindo para o estado de equilíbrio corporal.

Nos tecidos periféricos, a 5-metil-THF chega ao interior das células via um sistema de transporte específico. Para isso, perde o grupamento metil por cedê-lo à homocisteína para a síntese de metionina. O folato fica retido dentro da célula a partir de reações de adição de resíduos de glutamato à THF resultante, pela folipoliglutamato sintase. A partir daí, somente poderão sair da célula se retornarem à forma de derivados monoglutâmicos.

O armazenamento do folato é feito sob a forma de poliglutamato, com os estoques corporais variando de 5 a 10 mg, dos quais cerca de metade encontra-se no fígado (2,7 a 15,6 mcg/g de tecido). Tal estoque seria suficiente para cobrir as necessidades durante aproximadamente 4 meses. A excreção é feita via urinária, fecal e na bile em formas metabolicamente ativas e inativas. Nas fezes, 20% correspondem às frações alimentares não absorvidas, e o restante à secreção biliar e à síntese por bactérias intestinais. Pela urina, são eliminados cerca de 1 a 10 mcg/dia como formas de pteridinas e ácido benzoilglutâmico, formados a partir da ruptura do carbono da posição 9 com o nitrogênio da posição 10 do ácido fólico.

## **4. FUNÇÕES**

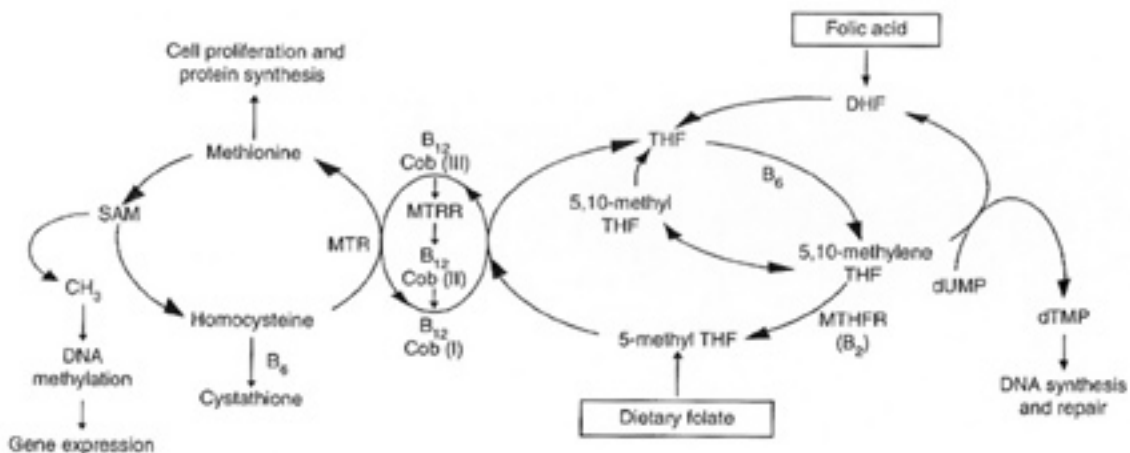
### **4.1 Metabolismo de proteínas**

O folato funciona como coenzima em diversas reações envolvendo transferência de carbonos (radicais metílicos), incluindo síntese de purina e timidilato, metabolismo de diversos aminoácidos (especialmente serina e homocisteína, em ação conjunta com a cobalamina e o ácido ascórbico), metilação de amins biogênicas e síntese proteica da metionina. O 5-metil-THF atua como doador do grupo metil na conversão da homocisteína em metionina, em reação catalisada pela metionina sintase, enzima que também necessita da cobalamina para sua atividade (Figura 2). Sendo um elemento essencial que atua como co-fator no metabolismo da homocisteína, o ácido fólico controla os níveis circulantes desse aminoácido.

## 4.2 Síntese de DNA

Por ser necessário para a síntese de purinas e timidilato, o folato constitui-se em elemento essencial para a síntese de DNA e RNA, sendo elemento fundamental na eritropoiese. Dessa forma, é indispensável na regulação do desenvolvimento normal de células nervosas, na prevenção de defeitos congênitos no tubo neural e na promoção do crescimento e desenvolvimento normais do ser humano.

O ácido fólico é um nutriente essencial para a síntese de S-adenosilmetionina (SAM), um potente doador de grupo metil necessário nas reações de metilação, tais como na síntese de creatina, fosfatidilcolina, mielina, metilação do DNA e de neurotransmissores. Como já exposto, o 5-metil-THF auxilia na conversão de homocisteína em metionina, que, por sua vez, é metabolizada em SAM, o principal doador de grupo metil na maioria das reações bioquímicas (Figura 2). Limitações desses nutrientes podem comprometer a metilação da citosina, portanto, alterando e prejudicando a síntese de DNA.



**LEGENDA:** SAM: S-adenosilmetionina; MTRR: metionina sintase redutase; MTR: metionina sintase; THF: tetrahydrofolato; DHF: dihydrofolato; MTHFR: metileno tetrahydrofolato redutase; dUMP: deoxiuridina monofosfato; dTMP: deoxitimidina monofosfato; Cob(I): forma reduzida da vitamina B12; Cob(II): forma oxidada da vitamina B12.

**Fonte:** Litwack, 2008.

**Figura 2.** Metabolismo do ácido fólico.

## 4.3 Doenças crônicas não transmissíveis

Uma vez que o folato está associado à metilação do DNA, constitui importante papel nos processos de desenvolvimento celular, regulando a expressão gênica. Há evidências de uma possível redução de risco de doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios psiquiátricos e mentais relacionados ao consumo dessa vitamina. A inibição do metabolismo de células cancerosas e bactérias é a base para os antibióticos sulfonamidas e agentes quimioterapêuticos, tais como o metotrexato e 5-fluorouracil. Porém, essas evidências originam-se de estudos ainda não suficientemente conclusivos para que se recomende essa vitamina na terapêutica dessas situações específicas.

**Tabela 1.** Funções aceitas e não aceitas pelo Comitê de Cientistas Líderes e pelo Conselho do *UK Joint Health Claim Initiative*.

Efeito	Necessário	Contribuição	Função estrutural	Função normal	Recomendado pelo Comitê	Recomendado pelo Conselho
<b>Funções aceitas</b>						
<b>Divisão celular</b>	X			X	Sim	Sim
<b>Desenvolvimento do tubo neural</b>	X		X		Sim	Sim
<b>Hematopoiese</b>	X			X	Sim	Sim
<b>Metabolismo da homocisteína</b>		X		X	Sim	Sim
<b>Funções não aceitas</b>						
<b>Neurotransmissor</b>	X		X		Não Dados inconsistentes	Não

Adaptado: JHCI, 2003

## 5. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE ÁCIDO FÓLICO

A avaliação bioquímica de folato é feita pela dosagem de seus níveis séricos e eritrocitários, cuja faixa de referência normal situa-se entre 9,8 e 16,2 nmol/L (4,4 e 7,2 mcg/L) para o primeiro e 420 e 620 nmol/L (185 e 270 mcg/L) para o segundo. Outras alterações laboratoriais que podem ser encontradas são resultados anormais dos testes de função hepática, elevação dos níveis séricos de desidrogenase láctica, homocisteína e ferro, associados ao folato eritrocitário reduzido. A medida de folato sérico reflete o balanço imediato, ou seja, referente ao consumo recente, enquanto a medida de folato eritrocitário indica melhor a situação dos tecidos, referente a um período mais longo.

O diagnóstico da deficiência de folato é feito pelos níveis séricos abaixo de 6,8 nmol/L (ou 3,0 mcg/L) e eritrocitários abaixo de 320 nmol/L (ou 140 mcg/L). A homocisteína encontra-se elevada na deficiência de cobalamina, folato e piridoxina, e em pacientes que apresentam erros inatos do metabolismo de enzimas associadas à homocisteína, portanto, não se trata de um exame específico. Por isso, a análise de vitamina B<sub>12</sub> é feita em conjunto ao diagnóstico de deficiência de folato, e a própria deficiência de folato também pode levar à redução nas concentrações de cobalamina por um bloqueio metabólico.

Os valores de referência normais de homocisteína para a população com menos de 60 anos variam de 6 a 12 umol/L para o sexo feminino e de 8 a 14 umol/L para o sexo masculino.

## 6. DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO

### 6.1 Mecanismos

A deficiência de folato ocorre por diversos mecanismos: ingestão alimentar insuficiente, falhas na absorção, utilização inadequada e aumento na necessidade, na excreção e na destruição. Inúmeras drogas interferem na síntese de DNA pela antagonização da ação do folato.

Mulheres e crianças são os mais vulneráveis para a deficiência dessa vitamina. Indivíduos alcoólatras frequentemente tornam-se deficientes em folato, tendo em vista que a principal fonte de aporte calórico desses indivíduos é o etanol. As bebidas alcoólicas são praticamente desprovidas de ácido fólico e o álcool interfere no metabolismo do folato. O erro alimentar levando à baixa ingestão de folato é também comum na população idosa, nos adolescentes e nos usuários de drogas.

Diversas condições em que há aumento da demanda de folato ocasionam deficiência dessa vitamina. O crescimento fetal durante a gestação é uma condição de elevada demanda metabólica por folato e a sua deficiência durante o período gestacional acarreta defeitos graves na formação do tubo neural. Alguns tecidos do organismo, como a medula óssea, a pele e o intestino, por apresentarem altas taxas de metabolismo, renovação e produção celulares, apresentam necessidades aumentadas de folato. A ocorrência de certas condições clínicas, como as anemias hemolíticas, tumores malignos e dermatite esfoliativa provocam necessidade aumentada dessa vitamina, bem como a realização de diálise. Constituem ainda situações de aumento na demanda por folato os períodos de estirão no crescimento na infância e na adolescência.

A deficiência de folato ocorre com frequência no espru tropical e menos comumente no espru celíaco por defeito na absorção do folato. Diversos medicamentos e o álcool interferem na sua absorção. A má absorção também pode estar relacionada, mais raramente, aos defeitos enzimáticos congênitos. A deficiência de cobalamina acarreta captação reduzida de folato através do intestino e de outras paredes celulares, além de retenção celular reduzida de folato.

Os fármacos podem interferir de diversas formas na absorção, metabolização e utilização do folato no organismo. A principal droga antagonista do folato é o metotrexato, uma droga com propriedades antineoplásicas e imunossupressoras, desempenhando a função de potente inibidor da dihidrofolato redutase. A inibição dessa enzima leva a defeitos de metilação que comprometem a síntese de DNA, acarretando eritropoiese ineficaz. Outros inibidores da dihidrofolato redutase são a pentamidina, o trimetopim, o triantereno e a pirimetamina. Os anticonvulsivantes, tais como fenitoína, fenobarbital e primidona, competem com o folato por receptores intestinais, cerebrais e de outras superfícies celulares, estando associados ao desenvolvimento de macrocitose em até 40% dos pacientes em uso dessas drogas. A sulfasalazina provoca diminuição na absorção de folato.

### 6.2 Quadro clínico

No caso de deficiência aguda de folato, os sintomas podem ser notados após a administração de seus antagonistas. Esses sintomas incluem anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, ulcerações orais e alopecia. Pode haver desenvolvimento de anemia megaloblástica aguda após a administração de



antifolatos a pacientes com reservas teciduais limítrofes de folato.

A deficiência crônica de folato compromete fundamentalmente o sistema hematopoiético, resultando em eritropoiese ineficaz. As células hematopoiéticas da medula óssea desenvolvem formas megaloblásticas refletindo a síntese deficiente de DNA, por isso, a elevação do volume corpuscular médio das hemácias (>100 fl), caracterizando o quadro clássico de anemia megaloblástica. No esfregaço sanguíneo periférico, há presença de anisocitose, poiquilocitose acentuada, além de macroovalócitos. Na série branca, ocorre tipicamente hipersegmentação do núcleo dos neutrófilos, e a presença dessa alteração sugere fortemente o diagnóstico de anemia megaloblástica. A série megacariocítica apresenta-se com o aparecimento de plaquetas excêntricas e malformadas.

O exame da medula óssea revela hiper celularidade com redução da relação mielóide/eritroide e abundância de ferro. Os precursores eritrocitários encontram-se anormalmente grandes, exibindo núcleos pouco maduros, com cromatina dispersa, corando-se pobremente, embora de forma condensada em um padrão típico de eritropoiese megaloblástica. A série granulocítica mostra-se com células de tamanho maior que o normal e presença de metamielócitos. Os megacariócitos mostram-se em número diminuído e com morfologia anormal.

As manifestações clínicas incluem fraqueza, adinamia, anorexia, cefaleia, dispneia, palpitações, síncope, irritabilidade e esquecimento. Alterações megaloblásticas no epitélio oral e gastrointestinal ocorrem com frequência e produzem glossite e diarreia, respectivamente. Pode haver icterícia associada a palidez, febre, perda de peso e, raramente, esplenomegalia, observada radiologicamente.

A anemia megaloblástica resultante da deficiência de folato é clinicamente indistinguível da causada pela deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, no entanto, a ocorrência de alterações neurológicas é rara na deficiência de folato isolada. A manifestação clínica da deficiência de folato é mais precoce do que quando ocorre deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, tendo em vista as reservas limitadas de folato no organismo.

A deficiência de folato está relacionada com sintomas cardiovasculares. Ocorre elevação dos níveis séricos de homocisteína na deficiência de folato, pois essa vitamina é necessária para a conversão da homocisteína em metionina, sendo a concentração sérica de homocisteína um dos marcadores mais sensíveis da deficiência de folato. A elevação da homocisteína tem sido implicada como possível determinante da aterogênese e da doença cardiovascular (Figura 3). Há correlação na literatura médica entre hiper-homocisteinemia e acidente vascular cerebral, estenose carotídea, doença aterosclerótica coronária e mortalidade cardiovascular. Os dados da literatura apontam a hiper-homocisteinemia como um fator de risco independente para doença cardiovascular.

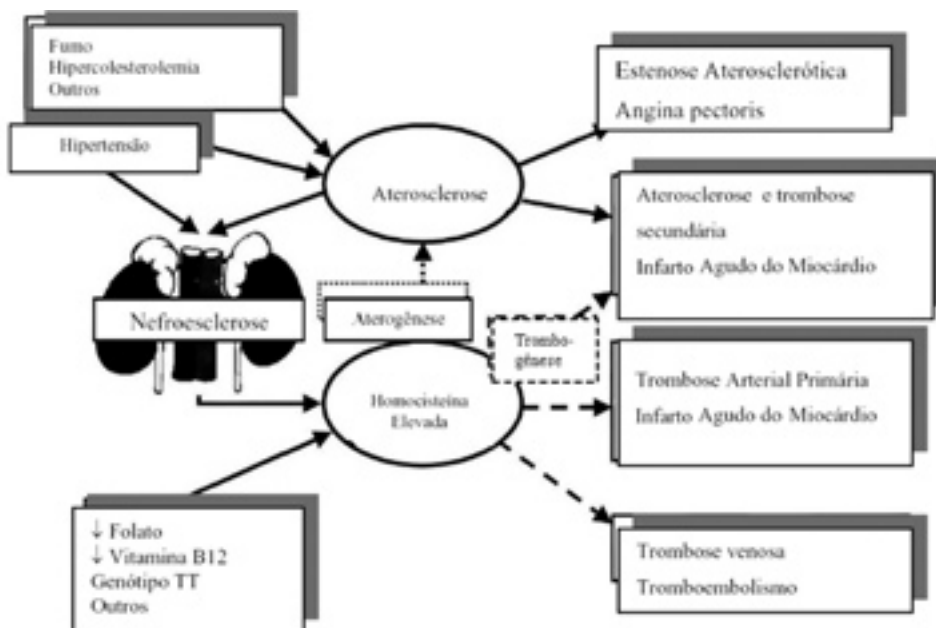
A hipovitaminose também está relacionada com sintomas neuropsiquiátricos. O folato é importante para o funcionamento do sistema nervoso em todas as idades e há algumas evidências de seu envolvimento no envelhecimento cerebral, especialmente no humor e na função cognitiva. Há correlação entre baixos níveis séricos de folato, hiper-homocisteinemia e desordens neuropsiquiátricas.

A relação entre deficiência materna de folato e desenvolvimento de complicações já foi estabelecida. A carência dessa vitamina está relacionada a complicações obstétricas, como a

pré-eclâmpsia, o descolamento prematuro da placenta e o abortamento espontâneo. Em recém-nascidos, encontram-se malformações fetais, como o lábio leporino, a fenda palatina, os defeitos do fechamento do tubo neural e baixo peso ao nascimento. Em neonatos, crianças e adolescentes, os defeitos no metabolismo do folato acarretam uma variedade de sintomas que incluem retardo no desenvolvimento neurológico, deterioração cognitiva, anormalidades motoras e na marcha, alterações de comportamento, sintomas psiquiátricos, convulsões, sinais de desmielinização e, menos comumente, degeneração combinada subaguda e neuropatia periférica.

A população idosa, frequentemente, apresenta sintomas neuropsiquiátricos causados pela deficiência de folato. Baixos níveis séricos de folato estão relacionados ao aparecimento de *delirium*, psicose, depressão e demência. Pode haver déficit cognitivo cursando com comprometimento das funções visuoespaciais, linguagem, atenção, memória, e fluência verbal registrada por testes neuropsicológicos e com melhora documentada após reposição de folato. Há correlação entre deficiência de folato e depressão, com aparecimento de sintomas clássicos como anedonia, tristeza e baixa auto-estima. Os estudos publicados na literatura médica revelam que a hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de demência, incluindo doença de Alzheimer e demência vascular.

A deficiência de folato foi associada à hipometilação do DNA e à carcinogênese em modelos animais. Sendo importante nos processos de desenvolvimento celular, sua deficiência constitui mecanismo de repressão gênica, cuja alteração pode gerar estados patológicos. Os diferentes estudos correlacionam a hipovitaminose a diferentes formas de cânceres, como o câncer cervical, o colorretal e o câncer de mama. Os dados sugerem que a manutenção de níveis adequados de folato pode diminuir o risco de câncer colorretal.



Fonte: Brattström e Wilcken, 2000.

**Figura 3.** Possíveis implicações da hiper-homocisteinemia.

### 6.3 Uso clínico

Nos estados de deficiência, a forma de folato utilizada na terapêutica é a reduzida, o ácido pteroilglutâmico, na dose de 200 a 500 mcg/dia. A reposição pode ser realizada por via oral ou, em casos de má absorção, por via parenteral, podendo ser intramuscular, endovenosa ou subcutânea. Em pacientes agudamente acometidos por anemia megaloblástica, deve-se realizar a administração parenteral concomitante de folato (1 a 5 mg) e cobalamina (100 mcg), até que a causa exata da deficiência seja definida. Doses maiores que 400 mcg/dia de folato podem corrigir parcialmente a anemia associada à deficiência de cobalamina e mascaram ou talvez exacerbem a neuropatia associada.

Deve-se estar atento para o fato de que a administração de doses elevadas de folato desvia o metabolismo da via dependente de cobalamina e pode melhorar a anemia megaloblástica em um paciente com deficiência de vitamina B<sub>12</sub>. A presença de alterações neurológicas, principalmente de alterações de sensibilidade, raramente ocorre na deficiência exclusiva de folato, e esses sintomas não melhoram com a reposição isolada de folato. A administração de ácido fólico está indicada por via oral ou parenteral quando há utilização de drogas inibidoras da dihidrofolato redutase, como o metotrexato, não sendo indicada para reposição da deficiência de folato.

Segundo o “Centers for Disease Control” (CDC), recomenda-se no, período periconcepcional (correspondente a 28 dias antes da concepção até o segundo período de falha menstrual), o uso de suplementação extra de 0,4 a 0,8 mg/dia de ácido fólico para mulheres em idade fértil que não tiveram filhos anteriormente com defeito do tubo neural, e de 4 mg/dia para gestantes que apresentarem antecedentes de defeito do tubo neural, para prevenção adequada da recorrência desta malformação, segundo recomendações também da Academia Americana de Pediatria. Kalter (2000), além de outras publicações da década de 1990, mostrou que o aumento dos níveis de homocisteína estava associado ao defeito congênito do tubo neural. O ácido fólico é um elemento essencial que atua como co-fator no metabolismo da homocisteína e da metionina e controla os níveis circulantes desses aminoácidos.

O folato tem sido implicado como o principal determinante dos níveis séricos de homocisteína, que são reduzidos significativamente após administração dessa vitamina. O folato melhora a função endotelial não apenas por reduzir os níveis séricos de homocisteína, mas também por aumentar a síntese de óxido nítrico e apresentar ações anti-inflamatórias.

O tratamento com ácido fólico (1 mg), vitamina B<sub>12</sub> (400 mcg) e piridoxina (10 mg) reduziu significativamente os níveis de homocisteína, a incidência de reestenose e a necessidade de revascularização após angioplastia coronária em um estudo prospectivo duplo-cego, randomizado. A suplementação com 5 mg de ácido fólico também revelou, em um outro estudo duplo-cego randomizado, melhora na função endotelial, avaliada pela dilatação da artéria braquial medida por ultrassonografia.

São necessários mais estudos para determinar a relação entre a suplementação com ácido fólico e a redução da ocorrência de eventos cardiovasculares, prevenção da ocorrência de déficit cognitivo, depressão e demência em idosos. Discute-se ainda possível efeito protetor sobre a incidência de diversos cânceres.

## 7. RECOMENDAÇÕES

O consumo de folato pelas células é diretamente proporcional às taxas de reações metabólicas do organismo envolvendo transferência de carbonos. A recomendação para a ingestão diária de folato para um adulto é de 3,1 mcg/kg de peso corpóreo. A ingestão nessa quantidade proporciona estoques suficientes para prevenir a deficiência por 3 a 4 meses, mesmo após uma ingestão de folato correspondente a zero.

Segundo a recomendação de ingestão dietética norte-americana (*National Academy of Science*), uma quantidade de 400 mcg/dia de folato dietético equivalente (DFE) seria o suficiente para a população adulta de qualquer gênero. Por essa recomendação, considera-se que o folato alimentar possui, em média, 50% menos biodisponibilidade em relação ao ácido fólico, sendo que 1 DFE (1 mcg de folato alimentar) corresponde a 0,6 mcg de ácido fólico proveniente de alimentos fortificados ou de suplementos ingeridos juntamente às refeições, ou a 0,5 mcg de suplementos ingeridos com o estômago vazio. A ingestão diária recomendada (IDR), segundo Resolução RDC nº 269 publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2005, determina uma ingestão de 240 mcg/dia de ácido fólico para a população adulta, baseado nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (FAO/OMS) de 2001 (Tabela 2).

A necessidade diária de folato é aumentada quando há elevação da taxa metabólica e da renovação celular. As principais condições associadas são infecção, hipertireoidismo, anemia hemolítica, crescimento tecidual fetal rápido e tumores malignos. Como o álcool interfere na circulação entero-hepática do folato, as necessidades dessa vitamina estão aumentadas em pessoas alcoólatras.

No período gestacional, as necessidades diárias de folato também são aumentadas. Com o objetivo de prevenir as patologias do tubo neural no feto, faz-se necessário um consumo adequado de folato desde o período anterior à concepção, e durante o crescimento e desenvolvimento fetal. A recomendação norte-americana é de 600 mcg/dia de folato, e a IDR é de 355 mcg/dia de ácido fólico. Já durante a lactação, a primeira determina um consumo diário de 500 mcg e a segunda de 295 mcg (Tabela 2).

**Tabela 2.** Ingestão recomendada de ácido fólico (mcg/dia)

Estágio de Vida	NAS/USDA		FAO/OMS	CODEX	ANVISA	
	Masculino	Feminino				
1º ano	0 – 6m	65	65	48	–	48
	7 – 12m	80	80	48		48
Crianças	1 – 3	150	150	95	–	95
	4 – 8	200	200	118		118
Adolescentes Adultos Idosos	9 – 13	300	300	177	200	177
	14 – 18	400	400	240		240
	19 – 30	400	400			
	31 – 50	400	400			
	51 – 70	400	400			
	> 70	400	400			
Gravidez	14 – 18	–	600	355	–	355
	19 – 30		600			
	31 – 50		600			
Lactação	14 – 18	–	500	295	–	295
	19 – 30		500			
	31 – 50		500			

Estágio de vida representa a população dividida por faixa etária em meses (m) e anos; NAS/USDA: *National Academy of Science, United States Department of Agriculture*; FAO/OMS: *Food and Agriculture Organization of the United Nations*, Organização Mundial da Saúde; CODEX: *Codex Alimentarius Commission*; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## 8. TOXICIDADE

O excesso de folato é excretado pelos rins, porém, parte pode ser estocada no organismo, principalmente pelo fígado. Há relatos de casos raros de hipersensibilidade ao folato em doses habituais de 1 a 10 mg/dia, com surgimento de febre, urticária, prurido e insuficiência respiratória. Dessa forma, a ingestão pela alimentação, seja na forma natural ou sintética, acima das recomendações de ingestão máxima permitida, a partir de 1.000 a 1.500 mcg/dia (Tabela 3), pode estar associada a episódios de hiperatividade e excitação, perda de apetite, náuseas, distensão abdominal, além de poder mascarar a existência de anemia perniciosa quando a ingestão é superior a 5 mg.

Suplementos de folato que ofereçam uma quantidade mínima de 350 mcg podem interferir com a absorção de zinco. O folato em doses elevadas pode apresentar interação com drogas anticonvulsivantes, como fenitoína, fenobarbital e primidona, precipitando crises convulsivas em pacientes tratados com esses medicamentos. Existem relatos mostrando aumento da incidência de câncer colorretal ao mesmo tempo em que a fortificação foi iniciada nos EUA e Canadá, sem ainda uma conclusão de causa e efeito (Mason *et al.*, 2007). Por outro lado, estudo recente mostra também redução de câncer colorretal em indivíduos que recebiam pequenas doses de ácido fólico (Van Guelpen *et al.*, 2006).

**Tabela 3.** Limite superior tolerável de ingestão de ácido fólico (mcg/dia)

Estágio de vida		NAS/USDA
1º ano	0 – 6m	ND
	7 – 12m	ND
Crianças	1 – 3	300
	4 – 8	400
Masculino e Feminino	9 – 13	600
	14 – 18	800
	19 – 70	1.000
	> 70	1.000
Gravidez	14 – 18	800
	19 – 50	1.000
Lactação	14 – 18	800
	19 – 50	1.000

Estágio de vida representa a população dividida por faixa etária em meses (m) e anos; NAS/USDA: *National Academy of Science, United States Department of Agriculture*; ND: não determinado.

## 9. FONTES

O folato está presente em quase todos os alimentos naturais de origem animal e vegetal e é encontrado principalmente na forma de poliglutamato.

Essa vitamina é altamente suscetível à oxidação, ao congelamento, ao aquecimento e ao cozimento, havendo perdas de 50% a 95% do conteúdo alimentar do folato durante esses processos.

## 9.1 Fonte alimentar

Os alimentos com maior teor de folato são as leveduras, vegetais folhosos verde-escuros frescos, fígado e outras vísceras, amendoim, ovo, cereais enriquecidos e grãos integrais (Tabela 4).

O leite de mulheres com adequado estado nutricional de ácido fólico apresenta cerca de 85 mcg/L dessa vitamina, enquanto o leite de vaca apresenta 50 mcg/L. Dessa forma, lactentes que recebem outro tipo de alimentação além do leite materno têm um risco maior de apresentar deficiência.

**Tabela 4.** Teor de ácido fólico em alimentos

Alimento	Porção	Teor de ácido fólico (mcg/porção de alimento)
Fígado de galinha cozido <sup>(2)</sup>	100 gramas	770
Fígado de peru cozido <sup>(2)</sup>	100 gramas	666
Fígado bovino frito <sup>(1)</sup>	1 bife médio de 98 gramas	220
Feijão-fradinho, fervido <sup>(1)</sup>	1 xícara	210
Lentilha <sup>(2)</sup>	99 gramas	179
Levedura, ativa, seca <sup>(1)</sup>	7 gramas	164
Feijão-branco, cozido <sup>(1)</sup>	½ xícara	144
Quiabo cozido <sup>(2)</sup>	92 gramas	134
Espinafre, cozido <sup>(1)</sup>	½ xícara	131
Feijão-preto cozido <sup>(2)</sup>	86 gramas	128
Soja verde cozida <sup>(2)</sup>	90 gramas	100
Macarrão branco cozido <sup>(2)</sup>	140 gramas	98
Rim de boi cozido <sup>(2)</sup>	100 gramas	98
Amendoim <sup>(2)</sup>	72 gramas	90
Folhas de couve cozidas <sup>(2)</sup> congeladas <sup>(2)</sup>	90 gramas	88
Germe de trigo, cru <sup>(1)</sup>	¼ xícara	81
Brócolis, cozido <sup>(1)</sup>	1 xícara	78
Alface-romana <sup>(1)</sup>	1 xícara	76
Suco de laranja, fresco <sup>(1)</sup>	1 xícara	75
Beterraba cozida <sup>(2)</sup>	85 gramas	68
Ervilhas secas <sup>(2)</sup>	98 gramas	64
Abacate <sup>(2)</sup>	100 gramas	62
Espinafre picado <sup>(2)</sup>	30 gramas	58
Tofu <sup>(2)</sup>	124 gramas	55
Mamão-papaia <sup>(2)</sup>	140 gramas	53
Folhas de mostarda cozida <sup>(2)</sup>	70 gramas	51
Arroz branco cozido <sup>(2)</sup>	79 gramas	48
Ervilha verde cozida <sup>(2)</sup>	80 gramas	47
Salmão cozido <sup>(2)</sup>	100 gramas	34
Folha de brócolis picada <sup>(2)</sup>	44 gramas	31
Repolho, cru <sup>(1)</sup>	1 xícara	30
Laranja <sup>(2)</sup>	96 gramas	29
Kiwi <sup>(2)</sup>	76 gramas	29
Manga <sup>(2)</sup>	207 gramas	29
Couve-flor crua ou cozida <sup>(2)</sup>	50 gramas crua e 62 gramas cozida	28
Gema de ovo <sup>(1)</sup>	1 unidade	25
Milho cozido <sup>(2)</sup>	75 gramas	25
Banana <sup>(1)</sup>	1 unidade	22
Ovo cozido <sup>(2)</sup>	1 unidade	20
Amêndoas, torradas, secas <sup>(1)</sup>	28 gramas	18
Leite integral (2% de gordura) <sup>(1)</sup>	1 xícara	15
Pão de trigo integral <sup>(1)</sup>	1 fatia	14
Farelo de trigo <sup>(1)</sup>	¼ xícara	12
Chá verde <sup>(2)</sup>	237 gramas	12
Cenoura crua <sup>(2)</sup>	72 gramas	10
Pão branco <sup>(1)</sup>	1 fatia	9
Purê de batata <sup>(2)</sup>	105 gramas	8

Fonte: <sup>(1)</sup>Krause, 2002; <sup>(2)</sup>Hands, 2000.



## 9.2 Fortificação de alimentos

A partir de junho de 2002, a Anvisa publicou em Consulta Pública número 51, a qual tornou-se a Resolução RDC de número 344 a partir de dezembro do mesmo ano, a exigência de fortificação de farinhas de trigo e de milho e seus subprodutos com ácido fólico, devendo cada 100 g do produto fornecer uma quantidade mínima de 150 mcg da vitamina. O objetivo é prevenir as patologias do tubo neural no feto e a mielomeningocele, bem como diminuir a ocorrência de anemia principalmente em crianças. Estudos demonstraram que 70% dos casos de defeitos do tubo neural podem ser evitados com a suplementação do ácido fólico.

## 10. CONSUMO NO BRASIL

Pesquisas de avaliação do consumo alimentar da população brasileira, desde a década de 1970 até o ano de 2009, demonstram a inadequação quanto ao folato.

A partir de um estudo na região urbana de São Paulo da década de 1970, que utiliza como metodologia de avaliação a pesquisa de orçamentos familiares (POF) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do ano correspondente, a ingestão média da população brasileira adulta era de 194,7 mcg/dia (Claro *et al.*, 2007). Já na década de 1990, a partir de três estudos diferentes nas regiões urbana de São Paulo e metropolitanas de Curitiba, Porto Alegre, São Paulo e Recife, que também utilizam como metodologia a POF, a ingestão média diminuiu para 71,4 mcg/dia (desvio-padrão 22,4) (Claro *et al.*, 2007; Bleil, 2004; Faganello, 2002).

Os estudos a partir do início do século XXI possuem grandes variações entre si conforme as metodologias de avaliação de consumo alimentar utilizadas, porém, são concordantes em relação à inadequação do consumo. Três estudos, que utilizaram a POF nas cinco regiões do Brasil, segundo extratos socioeconômicos e regiões urbanas e rurais, demonstram um consumo médio de 62,4 mcg/dia (DP 12,8) (Caroba, 2007; Morato, 2007; Enes, 2005). Dois estudos na cidade de São Paulo que utilizaram questionário de frequência alimentar (QFA) demonstram consumo médio de 223,6 mcg/dia (DP 53,4) (Almeida, 2007; Tomita e Cardoso, 2002). Um estudo em São João da Boa Vista, que utiliza o QFA em conjunto com o recordatório de 24 horas (R24h), refere consumo médio de 156,4 mcg/dia (DP 89,0) (Abreu, 2003). Dois estudos na região rural do Mato Grosso do Sul e na cidade de São Paulo com R24h relatam 226,7 mcg/dia (DP 85,6) (Fietz, 2007; Tomita e Cardoso, 2002). Dois estudos na cidade de São Paulo, a partir do registro alimentar de três dias, referem 148,0 mcg/dia (DP 39,9) (Rodrigues *et al.*, 2008; Morimoto *et al.*, 2006). Por fim, um estudo em Porto Alegre, que utilizou a análise de hábitos alimentares, conclui uma média de 312,4 mcg/dia (DP 130,5) (Ferreira e Giugliani, 2008). Entre esses estudos, os homens possuem ingestão pouco acima em relação às mulheres, de 202,3 mcg/dia (DP 23,8) contra 170,1 (DP 26,1) mcg/dia. Mulheres no período gestacional, cuja recomendação de ingestão aumenta, também estão em risco de consumo baixo, com média de 518,2 mcg/dia (DP 236,5) (Nascimento e Souza, 2006; Pereira *et al.*, 2006; Visnadi, 2004; Fonseca *et al.*, 2003; Lima *et al.*, 2002).

Entre a população brasileira situada na faixa etária de 6 a 19 anos, sete estudos desde o início do século XXI realizado nas cidades de Campinas, Piracicaba, Brasília, Piedade, São Paulo, Rio de Janeiro e dois municípios de cada um dos cinco estados: Pará, Piauí, Goiás, Minas Gerais e Santa

Catarina, demonstram uma ingestão média de 162,3 mcg/dia (DP 40,9) (ILSI, 2008; Sousa *et al.*, 2008; Danelon, 2007; Neumann, 2007; Pegolo, 2005; Ribeiro, 2005; Ribeiro e Soares, 2002). Meninos possuem um consumo pouco maior em relação às meninas, 180,1 mcg/dia (DP 41,6) contra 151,5 (DP 42,1) mcg/dia.

## 11. BIBLIOGRAFIA

- 1- Abreu GMN. *Percepção gustativa, consumo e preferências alimentares de mulheres da 3ª idade: um estudo de caso*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
- 2- Ahluwalia N. Aging, nutrition and immune function. *J Nutr Health Aging* 2004; 8(1):2-6.
- 3- Almeida LC. *Preditores dietéticos das concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico, vitaminas B<sub>12</sub> e B6 em mulheres*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- 4- Alperin JB, Haggard ME, McGanity WJ. Folic acid, pregnancy and abruption placentae. *Am J Clin Nutr* 1969; 22(10): 1354-61.
- 5- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104: 325-7.
- 6- Bleil RAT. *Disponibilidade de energia e nutrientes nos domicílios de famílias das regiões metropolitanas de Curitiba e Porto Alegre*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, 2004.
- 7- Bower C & Stanley FJ. Dietary folate as a risk for neural tube defects: evidence from a case-control study in western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-9.
- 8- BRASIL. Consulta Pública nº 51, de 10 de junho de 2002. Regulamento Técnico para a Fortificação com Ferro e Ácido Fólico nas Farinhas de Trigo, nas Farinhas de Milho e nos Derivados de Milho. *Diário Oficial da União*, Brasília, 12 de junho de 2002.
- 9- BRASIL. Resolução- RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Regulamento Técnico para Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico. *Diário Oficial da União*, Brasília, 18 de dezembro de 2002.
- 10- BRASIL. Resolução- RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Regulamento Técnico sobre a Ingestão Diária Recomendada (IDR) de Proteína, Vitaminas e Minerais. *Diário Oficial da União*, Brasília, 23 de setembro de 2005.
- 11- Brattström L e Wilcken DL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000;72:315-23.
- 12- Braunwald E, Fauci AS, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.



- 13- Caroba DCR. *Disponibilidade de energia e nutrientes e participação dos grupos de alimentos no Valor Energético Total, nos domicílios rurais e urbanos das Regiões Nordeste e Sudeste do Brasil*. 2007. 182 p. Tese (Doutorado em Nutrição Humana Aplicada) – Curso Interunidades em Nutrição Humana Aplicada, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- 14- Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992; 41(RR-14): 1-7.
- 15- Chambers JC, Seddon MDI, Shah S, Kooner JS. Homocysteine – a novel risk factor for vascular disease. *J R Soc Med* 2000; 94:10-3.
- 16- Chambers JC, Ueland PM, Obeid AO, Wrigley J, Refsum H, Kooner JS. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins. *Circulation* 2000; 102(20): 2479-83.
- 17- Chan S, Chang C, Hsu J, Lee Y, Shen C. Homocysteine, vitamin B6, and lipid in cardiovascular disease. *Nutrition* 2002;18(7/8):595-8.
- 18- Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of physicians' health study II – a randomised trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000;10(2):125-34.
- 19- Clarke S, Banfield K. S-adenosylmethionine dependent methyltransferases. In: Camel R, Jacobsen DW (eds) *Homocysteine in Health and Disease*. Cambridge University Press 2001: 63-78.
- 20- Clarke R, Evans JG, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33(1): 34-41.
- 21- Claro RM, Machado FMS, Bandoni DH. Evolução da disponibilidade domiciliar de alimentos no município de São Paulo no período de 1979 a 1999. *Rev Nutr* 2007; 20(5): 483-90.
- 22- Contreras FSM. Tomo I – Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. In: Hernández A (eds). *Tratado de Nutrición* 2005; 1294 p.
- 23- Cozzolino, SMF. *Biodisponibilidade de nutrientes*. 3<sup>a</sup> ed. Barueri, SP: Manole, 2009.
- 24- Cunha DF, Cunha SFC, Unamuno MRDL, Vannucchi H. Serum levels assessment of vitamin A, E, C, B2 and carotenoids in malnourished and non-malnourished hospitalized elderly patients. *Clin Nutr* 2000; 20(2): 167-70.
- 25- Danelon MS. *Estado nutricional, consumo alimentar e estilo de vida de escolares de Campinas – SP*. Tese de Mestrado apresentada à Universidade de São Paulo, Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”. Orientação: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marina Vieira da Silva. Piracicaba, 2007.
- 26- Das UN. Folic acid says NO to vascular diseases. *Nutrition* 2003; 19(7/8): 686-92.
- 27- Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des* 2000; 6(3): 311-25.
- 28- Douglas CR. *Tratado de Fisiologia Aplicada à Nutrição*. Robe ed. 2002; ed única, 1046 p.
- 29- Duthie SJ et al. Folate, DNA stability and colo-rectal neoplasia. *Proceed of the Nutr Society* 2004; 63: 571-8.

- 30- Enes CC. *Disponibilidade de energia e nutrientes nos domicílios: o contraste entre Regiões Norte e Sul do Brasil*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, 2005.
- 31- Faganello CRF. *Disponibilidade de energia e nutrientes para a população das regiões metropolitanas de Recife e São Paulo*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2002.
- 32- FAO/OMS. Human Vitamin and Mineral Requirements. In: *Report 7th Joint FAO/OMS Expert Consultation*. Bangkok, Thailand, 2001. xxii + 286p.
- 33- Ferreira AF; Giugliani R. Consumption of folic acid-fortified flour and folate-rich foods among women at reproductive age in South Brazil. *Community Genet* 2008; 11(3): 179-84.
- 34- Fietz VR. *Estado nutricional, consumo de alimentos e condições socioeconômicas das famílias de assentamento rural em Mato Grosso do Sul, Brasil*. Dissertação para obtenção do título de Doutor apresentada à Faculdade de Engenharia de Alimentos da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- 35- Fletcher AE, Breeze, E, Shetty PS. Antioxidant vitamins and mortality in older persons: findings from the nutrition add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(5): 999-1010
- 36- Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchel P. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002; 109(12): 2272-8.
- 37- Fonseca VM, Sichieri R, Basilio L, Ribeiro LVC. Consumo de folato em gestantes de um hospital público do Rio de Janeiro. *Rev bras epidemiol* 2003; 6(4): 319-27.
- 38- Goldman L, Bennet JC. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
- 39- González-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2000; 86: 313-21.
- 40- Hamrick I, Counts SH. Vitamin and mineral supplements. *Wellness and Prevention* 2008; 35(4): 729-47.
- 41- Hands ES. *Nutrients in food*. Lippincott Williams & Wilkins 2000: 315 p.
- 42- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
- 43- Hartman TJ, Woodson K, Stolzenberg-Solomon R, Virtamo J, Selhub J, Barret MJ et al. Association of the B-vitamins pyridoxal 5'-phosphate (B6), B<sub>12</sub>, and folate with lung cancer risk in older men. *Am J Epidemiol* 2001; 153(7): 688-94.
- 44- Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of folate in humans. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 661-70.
- 45- ILSI BRASIL. *Consumo alimentar de micronutrientes*. São Paulo: ILSI Brasil – International Life Sciences Institute do Brasil, 2008. (Alimentos fortificados e suplementos; v. 3).

- 46- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academy Press, Washington, DC, 1998.
- 47- Kalter H. Folic acid and human malformations: a summary and evaluation. *Reprod Toxicol* 2000; 14(5): 463-76.
- 48- Kirke P, Weir DG, Scott JM. Preconception nutrition and prevention of neural tube defects. In: Sadler MJ, Strain JJ, Caballero B. *Encyclopedia of Human Nutrition*. Academic Press. 1998; 3: 1609-19.
- 49- Klipstein-Grobusch K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JC. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(2): 261-6.
- 50- Laurence KM. The genetics and prevention of neural tube defects and “uncomplicated” hydrocephalus. In: Emery AEH, Rimoin DL. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 2 ed. London: Churchill Livingstone 1992; 323-46.
- 51- LeBouef R. Homocysteine and Alzheimer’s disease. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(3): 304-7.
- 52- Lee B, Lin P, Liaw Y, Chang S, Cheng C, Huang Y. Homocysteine and risk of coronary artery disease: folate is the important determinant of plasma homocysteine concentration. *Nutrition* 2003; 19(7/8): 577-83.
- 53- Lima HT, Saunders C, Ramalho A. Ingestão dietética de folato em gestantes do município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2002; 2(3): 303-11.
- 54- Litwack G. Vitamins and Hormones: Folic Acid and Foliates. In: Thomas P, Fenech M. *Methylenetetrahydrofolate reductase, common polymorphisms, and relation to disease*. 2008; 79:375-92.
- 55- Lökk J. News and views on folate and elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A(4): 354-61.
- 56- Mahan LK, Escott-Sutmp S. *Krause: Alimentos Nutrição e Dietoterapia*. 10<sup>a</sup> ed. São Paulo, Editora Roca, 2002.
- 57- Mann KG. Thrombin formation. *Chest* 2003; 124(3 Suppl): 4S-10S.
- 58- Mason MB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 237.
- 59- Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH. A temporal association between Folic Acid fortification and increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(7): 1325-9
- 60- Mattson MP, Kruman II, Duan W. Folic acid and homocysteine in age-related disease. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 95-111.
- 61- Miller JW. Homocysteine, Alzheimer’s disease, and cognitive function. *Nutrition* 2000;16(7/8): 675-7.

- 62- Morato PN. *Energia, nutrientes e carotenóides disponíveis nos domicílios rurais e urbanos do Brasil*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, 2007.
- 63- Morimoto JM, Marchioni DM, Fisberg RM. Using dietary reference intake-based methods to estimate prevalence of inadequate nutrient intake among female students in Brazil. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(5): 733-6.
- 64- Nascimento E, Souza SB. Avaliação da dieta de gestantes com sobrepeso. *Rev Nutr* 2002; 15(2): 173-9.
- 65- Neumann D. *Diagnóstico Nutricional, consumo alimentar e critérios utilizados por adolescentes na seleção dos alimentos consumidos*. 2007. 222 P. Tese (Doutorado em Alimentos e Nutrição) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.
- 66- Pegolo GE. *Condicionantes do estado nutricional de escolares da rede pública de ensino em município com agricultura familiar*. 2005. 204 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2005.
- 67- Pereira S, Ramalho A, Chaves G, Gonçalves I, Saboya C. Estado nutricional de vitamina A em obesos mórbidos candidatos a cirurgia bariátrica. In: *Anais, Congresso Brasileiro de Nutrição Integrada – Ganepão*, 2006.
- 68- Rakel D. *Integrative Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007.
- 69- Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.
- 70- Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 321: 1512-5.
- 71- Ribeiro ES. *Energia e nutrientes na dieta dos escolares: contrastes entre municípios brasileiros*. 2005. 100 p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São paulo, Piracicaba, 2005.
- 72- Ribeiro BG, Soares EA. Avaliação do estado nutricional de atletas de ginástica olímpica do Rio de Janeiro e São Paulo. *Rev Nutr* 2002; 15(2): 181-91.
- 73- Rodrigues JRM, Leiro ALO, Figueredo AMS, Valente GC, Barbosa AGS, Oliveira JJF, Mota NS. Análise da ingestão dietética de pacientes bariátricos com ganho de peso. In: *Anais, Congresso Brasileiro de Nutrição Integrada – Ganepão*, 2008.
- 74- Sarnak MJ, Wang S, Beck GJ, Kusek JW, Selhub J, Greene T et al. Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5): 932-9.
- 75- Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 45(22): 1593-1600.
- 76- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N Engl J Med* 2002; 346(7): 476-83.

- 77- Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9a ed. Barueri: Manole, 2003.
- 78- Souza EF, Costa THM, Nogueira JAD, Vivaldi LJ. Assessment of nutrient and water intake among adolescents from sports federations in the Federal District, Brazil. *British Journal of Nutrition* 2008; 99: 1275-83.
- 79- Steyer TE, King DE, Mainous AG, Gilbert G. Use of nutritional supplements for the prevention and treatment of hypercholesterolemia. *Nutrition* 2003; 19(5): 415-8.
- 80- Title LM, Cummings PM, Giddens K, Genest JJ, Nassar BA. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 758-65.
- 81- Tomita LY, Cardoso MA. Avaliação da lista de alimentos e porções alimentares de Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar em população adulta. *Cad Saúde Pública* 2002; 18(6): 1747-56.
- 82- Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D, Busque L, Lebrun M, Quimet D et al. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins. *Kidney Int* 2000; 58(2): 851-8.
- 83- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Petigrew LC, Howard VJ et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291(5): 565-75.
- 84- Ubbink JB, Delport R. Homocysteine as the atherothrombotic agent: is the bark worse than the bite? *Nutrition* 2000; 16(7/8): 672-4.
- 85- Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 1461-6.
- 86- Vannucchi H (ed.). *Nutrição Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- 87- Vatassery GT. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. *Geriatrics* 1998; 53(suppl 1): S25-7.
- 88- Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, Van Den Berg M, Jong SC, Mackaay AJC et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 517-22.
- 89- Visnadi HG CJ. *Avaliação do consumo alimentar no início da gestação de mulheres obesas e resultados maternos e perinatais após a implantação de um programa de orientação dietética*. Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- 90- Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9374): 2017-23.

- 91- Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 82-8.
- 92- Wahlqvist ML, Savage GS. Interventions aimed at dietary and lifestyle changes to promote healthy aging. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(Suppl 3): S148-56.
- 93- Wakimoto P, Block G. Dietary intake, dietary patterns, and changes with age: an epidemiological perspective. *J Gerontol* 2001; 56A(Special issue II): 65-80.
- 94- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069-73.
- 95- Willett WC, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001; 345(25): 1819-24.





**ILSI BRASIL**

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj. 113 - 01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 - e-mail: [ilsibr@ilsil.org.br](mailto:ilsibr@ilsil.org.br)

ISBN 978-85-86126-23-9

