



CURSO DE NUTRIÇÃO

SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO FÓLICO: UMA VISÃO INTEGRADA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA VITAMINA B9 PARA A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES

Larissa Fernandes Fonseca Ferreira
Noemi Ribeiro de Oliveira Teixeira

Pousos Alegre, MG

2022

Larissa Fernandes Fonseca Ferreira

Noemi Ribeiro de Oliveira Teixeira

**SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO FÓLICO: UMA VISÃO INTEGRADA
SOBRE OS BENEFÍCIOS DA VITAMINA B9 PARA A PREVENÇÃO DO
CÂNCER DE MAMA EM MULHERES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de bacharel em Nutrição pela faculdade
UNA de Pouso Alegre, MG.

Orientadora: Prof^a Msc^a Elida Paula Dini de
Franco.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Cláudia Alves
Freire Ribeiro.

Pouso Alegre, MG

2022

‘Os médicos do futuro não tratarão mais o corpo humano com drogas, mas curarão e prevenirão doenças com nutrição.’

Thomas Edison

SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO FÓLICO: UMA VISÃO INTEGRADA SOBRE OS BENEFÍCIOS DA VITAMINA B9 PARA A PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES

Larissa Fernandes Fonseca Ferreira¹

Noemi Ribeiro de Oliveira Teixeira¹

Ana Cláudia Alves Freire Ribeiro²

Elida Paula Dini de Franco³

RESUMO

A presente pesquisa propõe estudar sobre a suplementação com ácido fólico para a prevenção do câncer de mama. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa, cujos resultados das pesquisas sobre a utilização preventiva do ácido fólico foram analisados de maneira sistemática e ordenada. A pesquisa foi realizada nas bases de dados SCIELO, BVS e CAPES. Os materiais foram selecionados por meio de palavras-chave: ácido fólico, câncer de mama e prevenção. Foram selecionados materiais de 1999 a 2021, a fim de realizar uma análise histórica sobre o assunto. Foi visto que a utilização do folato passou por diferentes estudos ao longo dos anos, sendo, inicialmente, considerado uma vitamina positiva na prevenção de diversos tipos de câncer. Com o passar dos anos, estudos mostraram que o potencial preventivo da vitamina B9 poderia variar de acordo com a idade e o estado clínico do paciente, podendo, em alguns casos, ser prejudicial. A utilização de ácido fólico precisa ser cuidadosamente avaliada, pois a dosagem e a utilização só podem ser realizadas após estudo clínico do paciente.

Palavras-chave: Ácido fólico, folato, câncer de mama, neoplasia, câncer.

SUPPLEMENTATION WITH FOLIC ACID: AN INTEGRATED VIEW ON THE BENEFITS OF VITAMIN B9 FOR THE PREVENTION OF BREAST CANCER

ABSTRACT

The present research study study on with folic acid for the prevention of breast cancer. For this, an integrative review was carried out, where the results of research on the preventive use of folic acid were obtained in a systematic and orderly manner. The research was carried out in the SCIELO, VHL and CAPES databases. Materials were selected using the keywords folic acid, breast cancer and prevention. Materials from 1999 to 2021 were selected in order to carry out a historical analysis on the subject. It was seen that the use went through several studies over the years, being considered different a positive vitamin in the prevention of types of cancer. With the passage of studies, in the study state that the preventive potential of vitamin B9 can vary according to age and years, in some cases, be harmful. The use of the acid needs to be used and the use of the acid after the clinical study can be performed.

Keywords: Folic acid, folate, breast cancer, neoplasm, cancer.

¹ Acadêmico (s) do oitavo período do curso de nutrição da Faculdade UNA – UNA.BR, nutrlarissafernandes@outlook.com.

¹ Acadêmico (s) do oitavo período do curso de nutrição da Faculdade UNA – UNA.BR, nutryno@hotmail.com.

² Co-orientador, Doutora, Professora do curso de nutrição da Faculdade UNA – UNA.BR, ana.c.freire@una.br.

³ Orientador, Mestre, Professora do curso de nutrição da Faculdade UNA – UNA.BR, elida.franco@prof.una.br.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	4
CAPÍTULO 1. VITAMINA B9: VARIAÇÕES, CARACTERÍSTICAS E REAÇÕES METABÓLICAS	7
1.1 Vitamina B9: História e seus benefícios.....	8
1.2 Administração e efeitos da vitamina B9 sobre o metabolismo	11
CAPÍTULO 2. RELAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO COM A PREVENÇÃO ONCOLÓGICA.	14
2.1 O que é o Câncer: fatores de risco e prevenção	15
2.2 Ação preventiva da vitamina B9 em casos de câncer de mama	18
CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
AGRADECIMENTOS.....	23
REFERÊNCIAS	26

INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma patologia complexa e multicausal crônica, definida por alterações incontroláveis das células. A evolução de diferentes tipos de cânceres, em sua maioria, está associada com a interrelação através de aspectos endógenos e exógenos, sendo os mais importantes relacionados à dieta e à atividade física. Assim, a prevenção é essencial no campo da ciência, sendo que, atualmente, o câncer aparece como um dos maiores precedentes de letalidade no mundo (GARÓFOLO *et al.*, 2004).

A ocorrência e a letalidade por câncer vêm se multiplicando no mundo, um pouco pelo envelhecimento, através do crescimento populacional, bem como pela modificação na divisão e na dominância dos motivos de risco de câncer, particularmente aos relacionados ao seguimento socioeconômico. Observa-se uma modificação dos principais tipos de cânceres vistos nos países em desenvolvimento, com um declive dos tipos de cânceres relacionados a infecções e um crescimento aos tipos de cânceres relacionados às condições socioeconômicas e à urbanização, incluindo hábitos inadequados, como sedentarismo, alimentação, entre outros. (BRAY *et al.*, 2018).

Segundo Iarc (2020) na população mundial, o câncer é a doença que mais mata, com 684.996 óbitos estimados em 2020, desse número, 15,5 % corresponde ao câncer de mama em mulheres. O câncer de mama consiste em uma neoplasia que se desenvolve no tecido da mama. De acordo com o INCA (2019 – 2020) entre os vários tipos de cânceres, o de mama é o que acomete em maior quantidade mulheres em todo mundo, com cerca de 2,3 milhões de novos casos considerados em 2020, o que equivale a 24,5% das ocorrências por câncer em mulheres.

A ocorrência e a mortalidade por tumores mamários malignos tendem a aumentar gradualmente ao contar dos 40 anos. Somado a esse principal fator, está o histórico familiar de câncer, a ausência de maternidade, intervenção hormonal, gestação após os 30 anos, maus hábitos, como sedentarismo e tabagismo, uso excessivo de álcool, má alimentação e a obesidade (INCA,

2019). Sendo assim, vale ressaltar a importância de alertar e de orientar a população feminina para a necessidade de prevenir e de diagnosticar a doença o quanto antes, pois o tratamento em estágios muito avançados reduz a chance de cura (BRAY *et al.*, 2018).

Sendo assim, ações de prevenção e de autocuidado com a saúde é essencial para melhorar a qualidade de vida das pessoas e, nesse caso, para prevenir a doença e se ter um diagnóstico precoce. Entre as possibilidades de prevenção, destacam-se os bons hábitos de alimentação, pois há evidências de que alimentos funcionais têm importante papel nos estágios de iniciação, de promoção e de propagação do câncer (GARÓFOLO *et al.*, 2004).

O INCA (2019) afirma que uso regular de alimentos funcionais tende a oferecer inúmeros benefícios à saúde, além do valor nutritivo devido à composição química, já que esses alimentos apresentam potenciais benefícios à redução do risco de doenças crônicas degenerativas, como o câncer. Entre os alimentos de destaque nos estudos de prevenção ao câncer estão as frutas e as hortaliças, visto que há indícios que o aumento do consumo desses alimentos apresenta proteção significativa contra neoplasias (GATTI, 2019). De acordo com a autora, ainda não é claro qual o determinante anticarcinogênico das frutas e das hortaliças, já que são ricas em vitaminas, minerais, fibras e outros componentes. Nesse sentido, entra em destaque a importância da presente pesquisa, pois esses alimentos também são ricos em ácido fólico, vitamina B9 e há estudo em que essa vitamina é utilizada para prevenção de neoplasias (CAMPOS, 2015; BALUZ, CARMO & ROSAS, 2002).

A vitamina B9 é um elemento essencial do complexo B que não é produzido livremente pelo organismo, sendo necessário adquiri-la a partir da ingestão da alimentação (folato) ou suplementos (ácido fólico). A ingestão inadequada de alimentos ricos em fólico permite deficiências desse elemento no corpo, podendo causar anemia, fadiga, palidez, falta de ar, entre outros distúrbios nutricionais (JOHNSIN, 2020).

Essa vitamina contribui para a produção de células vermelhas do sangue (eritrócitos e hemácias), as quais são responsáveis pelo transporte do oxigênio dos pulmões para os tecidos do corpo humano. Além disso, é

indispensável para a reparação e a sintetização do DNA (ácido desoxirribonucleico) e para o funcionamento total do corpo (MARCHIORO, SÁ-NAKANISHI & CAMPANERUT, 2010). As mulheres, no período em preconcepção ou já grávidas, são aconselhadas a realizarem suplementação com ácido fólico, já que o baixo nível dessa vitamina pode elevar o risco de aborto, pois a vitamina B9 está associada à prevenção de defeitos do tubo neural e às complicações comuns à gravidez, como a prematuridade, a anemia e o baixo peso ao nascer (FREIRE, 2018).

Nesse sentido, o estudo sobre os benefícios da vitamina B9 na prevenção do câncer de mama pode contribuir para a disseminação de informação acerca da importância da suplementação com ácido fólico e da ingestão de alimentos ricos em folato (folhas verdes, frutas cítricas, ervilha, fígado, entre outros), não apenas para a gestação, mas também para prevenção de doenças oncológicas, a exemplo do câncer de mama, que é o assunto central deste estudo.

No presente estudo, realizar-se-á uma revisão da literatura sobre os benefícios da suplementação com a vitamina B9 para a prevenção oncológica, tendo como objetivo verificar se essa suplementação tem relação positiva com a prevenção do câncer de mama. Para isso, foi realizada uma pesquisa integrativa nas bases de dados SCIELO, BVS e CAPES. Os materiais foram selecionados por meio das palavras-chave: ácido fólico, câncer de mama e prevenção. Foram selecionados materiais de 1999 a 2021, a fim de realizar uma análise histórica sobre o assunto. O trabalho será apresentado em capítulos. Serão apresentadas, no capítulo 1, as variações, as características e as reações biológicas da vitamina B9 no organismo e, no capítulo 2, será abordada a relação do ácido fólico com a prevenção do câncer. Também nesse capítulo será analisado um contexto histórico de estudos sobre a utilização dessa vitamina para fins preventivos.

CAPÍTULO 1. VITAMINA B9: VARIAÇÕES, CARACTERÍSTICAS E REAÇÕES METABÓLICAS

O ácido fólico é solúvel em água, sua fonte é totalmente exógena, e o nome genérico da formulação farmacêutica é chamado de ácido pteroilglutâmico. Esta é a forma estável da vitamina, embora não seja uma vitamina metabolicamente ativa, e inclui qualquer membro da família do ácido pteroilglutâmico, cuja fórmula estrutural tenha uma combinação de ácido pteróico e pelo menos um resíduo de ácido L-glutâmico (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010). O Folato é encontrado naturalmente em alimentos, como os vegetais de folhas verdes escuras, brócolis, aspargos, feijão, amendoim, morango, espinafre, kiwi, suco de laranja e fígado. Vale destacar que o cozimento reduz a quantidade de folato nos alimentos. Vale ressaltar, ainda, que a forma sintética do folato, que é usada como suplementos nutricionais e fortificantes de alimentos, é transportada através de membranas e é uma forma mais oxidada e mais estável de folato (SILVA, 2019 *apud* FONSECA, 2019).

De acordo com Sitiniki *et al.* (2020), o ácido fólico é uma vitamina essencial para a proliferação celular em todos os tecidos, pois é essencial para a síntese de DNA e a divisão celular. A deficiência dessa vitamina no organismo pode afetar diretamente todos os tecidos, mas os efeitos prejudiciais são mais imediatos nos tecidos que se renovam mais rapidamente. Assim, os elementos figurados do sangue, o epitélio intestinal (especialmente o delgado) e mucosas, em geral, vão se renovar de forma incompleta na carência de ácido fólico, originando graves distúrbios orgânicos que não apresentam sinais clínicos muito evidentes, havendo dificuldade no diagnóstico de sua carência.

Nesse sentido, no presente capítulo, serão apresentadas a vitamina B9 e as suas variações, a fim de compreender a sua composição e os benefícios para o corpo.

1.1 Vitamina B9: História e seus benefícios.

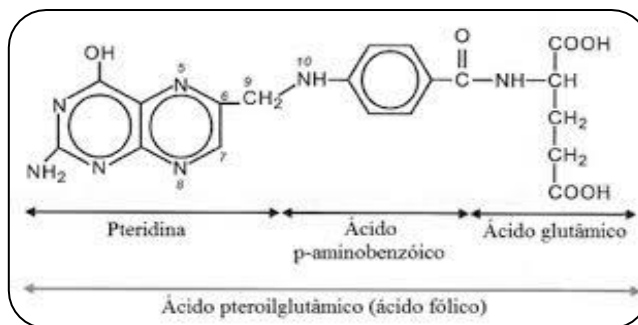
O ácido fólico foi descoberto no ano de 1931, por Lucy Wills, através de um extrato de leveduras, que provou ser eficiente no tratamento da anemia gestacional em mulheres indianas. Mais tarde, denominou-se ácido fólico por ter sido extraído de folhas de espinafre (UEHARA & ROSA, 2010).

Em 1943, a partir de estudos, cujo objetivo era avaliar fatores de crescimento não identificados em bactérias e em animais, a vitamina B9 foi isolada pela primeira vez. Mas foi em 1945 que foi identificada a síntese de ácido pteroilmonoglutâmico, Vitamina B9 ou ácido fólico (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010). Há diferentes denominações da vitamina B9, por exemplo, sua forma sintética, que diferencia do ácido fólico encontrado nos alimentos, como folhas verdes, frutas cítricas e fígado, pois, nesses casos, a vitamina B9 é encontrada em sua forma natural e, assim, chamada de metilfolato ou folato (SITINIKI, 2020).

O termo fólico deriva do latim *folium*, folha, em razão de sua presença em vegetais predominantemente folhosos. Foi Angier e seus colaboradores, em 1945, que descreveram a estrutura química do composto. O termo é uma designação comum para a fórmula do ácido pteroilglutâmico, que é a forma estável da vitamina, embora não metabolicamente ativa, e inclui toda a família de pteroilglutamatos, inclusive a estrutura da fórmula de uma conjugação de ácido pteróico com pelo menos um resíduo L-glutâmico.

Para melhor compreensão, a imagem a seguir explica detalhadamente a estrutura química do ácido fólico, que possui três partes: a Pteridina, ácido p-aminobenzóico e uma molécula de ácido L-glutâmico.

Figura 1. Estrutura do ácido fólico.



Fonte: Vannucchi & Monteiro (2010).

A vitamina B9 foi avaliada em um estudo feito por indianos, no qual foram analisados os efeitos dos extratos de fígado e da levedura na anemia macrocítica tropical, em que foram constatados como patológicos devido ao consumo de dieta com insuficiência dessa vitamina. De acordo com as pesquisas, foi reconhecido que a levedura contém um agente de cura, o qual tem a mesma potência que o fígado. Além disso, o fator antianemia de macaco, na levedura, denominou como, "vitamina M". Outros estudos identificaram o fator de crescimento para galinhas e denominaram "fator U", sendo, fator antianemia em extratos de fígado, que chamaram de "vitamina BC". Mas também constataram o crescimento do *Streptococcus nis*, e para esse fator desconhecido, utiliza-se a nomenclatura "Fator Wills", que é isolada e sugere o termo ácido fólico (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010).

Spies (2002 *apud* VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010) demonstrou, em 1962, critérios diagnósticos para deficiência de folato e estimativas das necessidades de folato em adultos que serviriam como base para o desenvolvimento de recomendações atuais de ingestão. Na primeira metade do século XX, veio à tona a identificação e a síntese de formas de ácido fólico para o tratamento de deficiências nutricionais e de anemias macrocíticas, enquanto na segunda metade, a ênfase foi colocada nas vitaminas, nas vias de absorção e no metabolismo de vitaminas. No entanto, há estudos que apontam que o ácido fólico pode estar ligado a outras doenças, como câncer, doenças cardiovasculares e defeitos congênitos (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010).

O folato é um combinador essencial em reações intermediárias do metabolismo. Entre as reações ocorrentes na presença desse nutriente, destacam-se a transferência de unidades de carbono, a síntese de nucleotídeos, a interconversão de aminoácidos, a biossíntese composta de purinas e as pirimidinas, utilizadas para DNA e RNA (ácido ribonucleico), respectivamente ácido e ácido ribonucleico (INSTITUTO DE MEDICINA, 1998; ZIEGLER & LIM, 2007).

O ácido fólico é absorvido rapidamente pelo fígado. Há estimativa de que 10 a 20% do folato alimentar é adquirido no consumo de derivados não metilados e não reduzidos, enquanto os tecidos periféricos ficam enriquecidos em derivados funcionais reduzidos e metilados. O folato hepático é parcialmente excretado na circulação biliar e reabsorvido. Este é um dos mecanismos envolvidos na recirculação de folato. Com relação à eliminação renal, o folato é filtrado pelo glomérulo e reabsorvido no túbulo proximal. A excreção urinária diária de folato intacto está entre 1 a 12 mg. Quando a concentração sérica de folato plasmático é muito alta, é possível a saturação da capacidade de reabsorção renal; neste caso, os derivados de folato são excretados na urina. Devido à possível produção pela microbiota intestinal, os níveis de folato fecal são bastante altos (CHANGO *et al.*, 2013).

As fontes naturais de ácido fólico são: carnes orgânicas, vegetais folhosos verde-escuros - como brócolis e couve de bruxelas - aspargo, milho, amendoim, levedo, frutas cítricas, também cereais integrais e outros alimentos, conforme dispostos na tabela 1.

Tabela 1. Alimentos selecionados ricos em folato (por 100 g de alimento)

Alimento	Quantidade em 100g
Feijão preto cozido	149 µg
Espinafre cozido	146 µg
Macarrão cozido	73 µg
Amendoim torrado sem sal	145 µg
Beterraba crua	109 µg
Fígado de boi grelhado	253 µg
Fígado de galinha grelhado	578 µg
Couve de bruxelas cozida	60 µg
Semente de girassol	227 µg
Patê de fígado de galinha	321µg
Pão francês	113µg
Feijão fradinho cozido	127 µg
Rúcula	97 µg
Leite em pó	50 µg

United States de Agriculture of Agriculture (2005)

De acordo com Ramakrishnan (2006), o processamento, o cozimento e o armazenamento dos alimentos podem reduzir o folato. Conforme estudo do autor, a disponibilidade de vitamina B9 sofre interferências de acordo com a manipulação dos alimentos, pois essa vitamina é altamente sensível a mudanças físico-químicas, como oxidação, calor, cozimento e luz ultravioleta.

1.2 Administração e efeitos da vitamina B9 sobre o metabolismo

A deficiência de folato ocorre através de vários mecanismos: alimentação insuficiente, alcoolismo, variante genética, incapacidade de absorção, cirurgias intestinais ou distúrbios digestivos que causam má absorção, doença celíaca e a doença inflamatória intestinal (ZHANG *et al.*, 1999). Além disso, há medicamentos que interferem na síntese de DNA, opondo-se à ação do folato. Mulheres e crianças são mais vulneráveis à deficiência dessa vitamina. Outro fato é que as bebidas alcoólicas são

praticamente privadas de ácido fólico e o álcool interfere no metabolismo do folato, por isso, pessoas alcoólatras, constantemente, tornam-se deficientes em folato, observando-se que a principal fonte de aporte calórico dessas pessoas é o etanol. Erros alimentares que resultam em baixa ingestão de folato também são comuns em idosos, em adolescentes e em pessoas que fazem uso de entorpecentes (CHANGO *et al.*, 2013). A escassez de folato acontece com regularidade no distúrbio digestivo e raramente no celíaco por imperfeição na absorção do folato. Vários medicamentos e o álcool intervêm na sua absorção. A má absorção também pode estar associada, mais raramente, aos déficits enzimáticos congênitos. A escassez de cobalamina provoca assimilação diminuída de folato através do intestino e de outras paredes celulares, além de acúmulo celular reduzido de folato. Os fármacos podem afetar de várias formas a absorção, a metabolização e o uso do folato no organismo (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010).

O desenvolvimento fetal, no decorrer da gravidez, é um estado de alta necessidade metabólica de folato. Porém, a sua carência, no decorrer do ciclo gestacional, causa falhas graves na criação do tubo neural. Alguns tecidos do organismo, como a medula óssea, a pele e o intestino, demonstram elevadas taxas no metabolismo, o que promove renovação e produção celulares, e apresentam necessidades aumentadas de folato. A ocorrência de certas condições clínicas, quanto às anemias hemolíticas, aos tumores malignos e à dermatite esfoliativa, acarreta exigência aumentada dessa vitamina, bem como a ação de diálise. Estabelecem até agora circunstâncias de acréscimo na necessidade por folato os momentos de estiramento no desenvolvimento na infância e na adolescência (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010).

A principal droga concorrente do folato é o metotrexato, uma droga com especialidade antineoplásicas e imunossupressoras, executando a utilidade de forte inibidor da dihidrofolato redutase. A inibição dessa enzima leva a defeitos de metilação que inibe a biossíntese de DNA, causando eritropoiese ineficiente. Outros inibidores da dihidrofolato redutase são a pentamidina, o trimetopim, o triantereno e a pirimetamina. Os anticonvulsivantes, tais como fenitoína,

fenobarbital e primidona, disputam com o folato por receptores intestinais, cerebrais e de outras superfícies celulares, estando associados à produção de macrocitose em até 40% dos pacientes em trato dessas drogas. A sulfasalazina provoca redução na absorção de folato (VANNUCCHI & MONTEIRO, 2010).

Na administração de ácido fólico de acordo com Hirokawa (2018), o ácido fólico é indicado pelos profissionais capacitados como um suplemento oral. A dosagem, geralmente, depende do distúrbio apresentado pelo paciente. A necessidade diária recomendada de ácido fólico para um adulto é de 400 mcg. Para prevenir defeitos do tubo neural na gravidez, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma dose diária de 400 a 800 mcg. Os médicos, geralmente, prescrevem suplementos de ferro e de fólico para vitaminas pré-natais durante e antes da gravidez. A maioria deles inclui 1 mg de folato, que é mais do que suficiente para atender a esse critério. Novamente, para efeito máximo, essa suplementação deve começar nos estágios iniciais da gravidez, até mesmo meses antes da concepção.

Para anemia macrocítica, o ácido fólico pode ser administrado por via oral, intravenosa ou subcutânea. As recomendações orais são de 1 a 5 mg uma vez ao dia, mas também foram recomendadas doses diárias de até 15 mg. Para evitar uma deficiência de ácido fólico em pacientes em hemodiálise, a dose recomendada é estimada entre 1 e 5 mg por dia. Para administração intravenosa, 5 mg ou menos de ácido fólico não diluído podem ser infundidos durante por pelo menos 1 minuto ou combinados com 50 mL de solução salina normal (NS) ou dextrose 5% em água (D5W) e infundidos por 30 minutos. O ácido fólico também pode ser infundido quando outras soluções de manutenção IV são adicionadas. Para evitar a deficiência de ácido fólico em pacientes em hemodiálise, estima-se que a dose recomendada varie de 1 a 5 mg por dia (HIROKAWA, 2018).

As variações de dosagem estão relacionadas a diversos fatores, como o estado clínico e a necessidade de cada paciente, sendo a idade do paciente um fator determinante para saber a dosagem recomendada na maioria dos casos (Tabela 2), sendo necessária a avaliação médica para identificar cada

caso isoladamente, pois, segundo Linhares e Cesar (2017) a ingestão excessiva de vitamina B9 pode causar problemas digestivos e reações na pele, além de interferir na estabilidade de outras funções metabólicas, como a disponibilidade da vitamina B12, o que pode resultar em anemia.

Tabela 2. Recomendações de dosagem do ácido fólico para diferentes grupos.

Grupo	Dosagem
Crianças	150 a 200 µg /d
Adolescentes	300 a 400 µg /d
Adultos	400 µg /d
Gestação	600 µg /d
Lactação	500 µg /d

Fonte: National Academy of Sciences, Dietary Reference Intake for Folate, 1998.

Legenda: Valores estimados para uso de ácido fólico pela RDA (Recommended Dietary Allowance).

CAPÍTULO 2. RELAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO COM A PREVENÇÃO ONCOLÓGICA.

Segundo Larsson *et al.* (2006), o folato é uma vitamina B solúvel em água encontrada naturalmente em muitos alimentos, particularmente em frutas cítricas, vegetais de folhas verdes, vegetais crucíferos, legumes, cereais e fígado. Há evidências crescentes do papel do folato na carcinogênese. Existem dois mecanismos conhecidos pelos quais a deficiência de ácido fólico pode afetar o risco de câncer: (1) indução de agregação defeituosa de uracila no DNA, que pode levar à ruptura e a mutações cromossômicas e/ou (2) causar metilação anormal do DNA, resultando em alterações na expressão de proto-oncogenes críticos e genes supressores de tumor.

A redução de folato pode resultar em diversos problemas de saúde, a ponto de ser amplamente utilizado como medicação preventiva de doenças durante o período de pré-concepção, para reduzir a incidência de defeitos do tubo neural, além de, atualmente, estar sendo cada vez mais usado como agente anticancerígeno. A suplementação com folato foi relatada em um estudo como responsável por aumentar significativamente a metilação global

do DNA e por reduzir a inflamação e a displasia da mucosa em um modelo de camundongo infectado pelo *H. Pylori*, bem como o câncer gástrico pode ser prevenido com uma alta ingestão desta vitamina. Ironicamente, a depleção do folato também afeta as células; a inibição do metabolismo do folato demonstrou ser eficaz na morte dessas células, alguns análogos estruturais do ácido fólico foram usados como quimioterapia, por exemplo: trimetrexato, o pemetrexed e o raltitrexed (GONDA, 2012; LIEW, 2015). Nesse sentido, no presente capítulo será apontado sobre como e por que o ácido fólico pode atuar na prevenção de doenças oncológicas.

2.1 O que é o Câncer: fatores de risco e prevenção

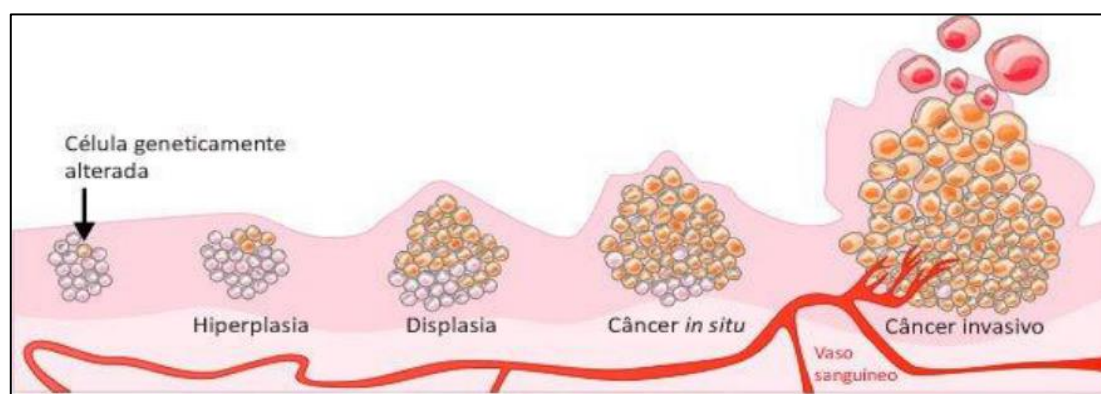
A palavra câncer se origina do grego *Karkinos* (caranguejo). Esse nome é dado ao conjunto de doenças, as quais têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e os órgãos, podendo iniciar em um determinado local ou espalhar-se de forma rápida para outras regiões do corpo (metástase). Nesses casos, em que há um tumor maligno, essas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, levando à formação de tumores pelo acúmulo de células cancerosas, o que é também chamado de neoplasias malignas. Por outro lado, o tumor também pode se apresentar de forma benigna, quando há simplesmente uma massa tecidual, na qual células que se multiplicam lentamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente com risco de vida. (MAKARI JUDSON, 2007; COSTA, 2013).

De um modo geral, as células normais, que formam os tecidos corporais, são capazes de se multiplicarem por meio de um processo contínuo e natural. Mas o crescimento de células cancerosas é diferente do crescimento de células normais, pois, ao invés de morrerem, continuam a crescer descontroladamente, formando outras novas células anormais (COSTA, 2013).

De acordo com Costa (2013), muitos organismos vivos podem apresentar, em algum momento de suas vidas, crescimento celular anormal, pois as células se dividem rapidamente e quando isso ocorre, de forma agressiva e incontrolável, elas se espalham para outras áreas do corpo,

causando desordens funcionais. O câncer é uma dessas alterações em que há perda do controle sobre a divisão celular que acaba por invadir outras estruturas orgânicas, provocando uma situação desordenada que pode resultar em hiperplasia, metaplasia e displasia. As diferenças entre esses termos estão relacionadas ao aumento do número de célula em um órgão ou tecido, conforme demonstrado na Figura 2 abaixo:

Figura 2. Desordem funcional e crescimento celular.



Fonte: Góes (2012).

No crescimento descontrolado, há uma massa tecidual anormal, cujo crescimento é quase autônomo, persistindo excessivamente após o término dos estímulos que o causaram. As neoplasias (câncer *in situ* e câncer invasivo) correspondem a essa forma descontrolada de crescimento e, na prática, são chamadas de tumores (SOBIN *et al.*, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 40% das mortes por câncer poderiam ser evitadas, tornando a prevenção um componente essencial de todos os planos de controle do câncer. Os fatores de risco de câncer podem ser encontrados no meio físico, serem hereditários ou representarem comportamentos ou costumes típicos de um determinado ambiente social e cultural. A prevenção, com base nos fatores associados ao estilo de vida, em todas as faixas etárias, e com intervenções de combate a agentes ambientais e ocupacionais cancerígenos, pode trazer bons resultados na diminuição do câncer.

Os principais tratamentos estão na possibilidade de cura, no prolongamento da vida e na melhora da qualidade de vida. Existem

tratamentos curativos para um terço dos casos de câncer, em particular para o câncer de mama, de colo do útero, da cavidade oral e do cólon, quando são identificados precocemente e tratados de acordo com as melhores práticas clínicas e terapêuticas. Certos tipos de câncer, por exemplo, o seminoma metastático (um tumor do testículo) e alguns tumores em crianças, como a leucemia aguda e os linfomas, mesmo sem métodos de detecção precoce, demonstram alto potencial de cura (COSTA, 2013).

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a incidência de câncer de mama e as taxas de mortalidade se devem às mudanças nos padrões reprodutivos, ao aumento da inatividade física e à obesidade (BRASIL, 2011 *apud* JEMAL, 2011).

Existem três maneiras principais de tratamento do câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Essas podem ser usadas em conjunto, variando apenas quanto à sensibilidade dos tumores a cada uma das modalidades terapêuticas e à melhor sequência de sua administração. Atualmente, poucas são as neoplasias malignas tratadas com apenas uma modalidade terapêutica (WCRF, 2018).

O câncer de mama é a forma de câncer mais comum em mulheres e a principal causa de mortalidade por câncer nessa população. Estima-se uma incidência anual mundial de aproximadamente um milhão de novos casos. Modificar a regulação da expressão de alguns genes resultaria no silenciamento de alguns ou, então, promoveria o crescimento de tumores que demonstram maior expressão de receptores de folato. Esse câncer está associado a múltiplos fatores: genética, idade, raça, eventos reprodutivos e uso exógeno de hormônios, entre outros. Em estudos de câncer de mama, foi retratada a descoberta de tecidos mamários com DNA hipometilado e com maior teor de folato. Postula-se que seu efeito sobre o câncer de mama pode ser mediado pelos níveis de ácido fólico (BRAY *et al.*, 2018).

O câncer de mama mostra características epidemiológicas diferentes em mulheres na pré e pós-menopausa. Na maioria dos países desenvolvidos, o câncer de mama mostrou uma tendência ascendente em mulheres na pós-menopausa, enquanto as taxas de incidência em mulheres mais jovens

permaneceram estáveis. Nesses casos, os tumores mamários costumam ter características mais agressivas e pior prognóstico (OHASHI, 2010).

Alguns efeitos colaterais da quimioterapia, como alergias gastrointestinais, imitam deficiência grave de ácido fólico. Pacientes com câncer de mama apresentaram maior grau de hiper-homocisteinemia no estágio I do que no estágio II, influenciando na maior incidência de tromboembolismo. O efeito da suplementação de ácido fólico na redução da toxicidade dos antifolatos foi evidente, com diminuição da toxicidade sem comprometer a eficácia do medicamento (VISENTIN *et al.*, 2012).

Assim, de acordo com Nazki, Sameer e Ganaie (2014), o metabolismo modificado do folato, cabido a revezamento na ordenação dos grupos metil, afeta a biossíntese do DNA e a metilação do DNA, ambas demasiadas cruciais em relação à carcinogênese (CHOI & MASON, 2002). O primitivo mecanismo, pelo qual o metabolismo remodelado do folato pode contagiar a plenitude e a constância do DNA e participar para a alteração neoplásica, ocorrem por meio da metilação alterada. A metilação dos resíduos de citosina dos pares de dinucleotídeos citosina-guanina é um fundamental impulsor epigenético da tradução gênica e ainda tem uma finalidade na conservação da continuidade do DNA. A hipermetilação das regiões promotoras do gene segue-se na destruição da ação do gene eliminatório de tumor, enquanto a metilação "geral" reduzida sucede em variabilidade cromossômica e em acréscimo de eventos transmutacionais (EDEN *et al.*, 2003). A privação de folato na dieta de extenso período em humanos leva à hipometilação geral do DNA nos linfócitos, a qual é alterável com a recomposição do estado de folato (JACOB *et al.*, 1998).

2.2 Ação preventiva da vitamina B9 em casos de câncer de mama

De acordo com Sharp *et al.* (2002 *apud* NASKIET *et al.*, 2013), o gene da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que possui uma finalidade básica no metabolismo do folato, é polimórfico. O gene MTHFR criptografa uma enzima, chamada metileno tetrahidrofolato redutase, que realiza um

(multiplicação anormal de células) ou o próprio determinaria retrocesso dos tumores agora estabelecidos (BALUZ, CARMO & ROSAS, 2002). No entanto, outros estudos condenam as ações protetoras de frutas e de vegetais, ricos em ácido fólico, contra o risco de câncer (RAMPERSAUD, BAILEY & KAUWELL, 2002). Essas variações de estudos têm sido amplamente analisadas ao longo dos anos para avançar em pesquisas sobre o câncer. Na tabela 3, verifica-se a evolução dos estudos bem como as mudanças de recomendações aos longos dos anos de 1999 a 2019.

Tabela 3. Estudos da ação da vitamina B9 no câncer de mama

1999	Zhang, S. <i>et al.</i>	Este estudo sugere que o risco excessivo de câncer de mama associado ao consumo de álcool pode ser reduzido pela ingestão adequada de ácido fólico. Devido ao potencial significado prático desses resultados, mais estudos devem examinar a relação entre a ingestão de ácido fólico e o risco de câncer de mama entre mulheres que consomem álcool.
2004	Padilha <i>et al.</i>	Estudos ainda estão sendo realizados sobre a relação entre ácido fólico e risco de câncer de mama, principalmente sua possível relação com o álcool, o que aumenta a necessidade desse micronutriente. O ácido fólico está envolvido na síntese e na metilação do DNA, e altas doses desse nutriente foram hipotetizadas para reduzir o risco de vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama.
2005	Parker <i>et al.</i>	O receptor de folato (RF) é um alvo terapêutico valioso e é altamente expresso em uma variedade de cânceres. Os avanços atuais na terapia do câncer direcionada ao folato criaram a necessidade de quantificar a RF funcional em amostras clínicas. Neste artigo, descreve-se a criação de um método radioconjugado altamente sensível para medição quantitativa da expressão de RF em homogeneizados de tecidos congelados. É positivo em aproximadamente 89% dos cânceres de ovário humanos e também são notavelmente expressos em cânceres de rim, endométrio, pulmão, mama, bexiga e pâncreas.
2009	Ma <i>et al.</i>	Um estudo caso-controle com 458 mulheres brasileiras pareadas por idade, no estado de São Paulo, encontrou ingestão alimentar de ácido fólico, vitaminas B6 e B12, ácido fólico genótipo MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase) e risco de câncer de mama. No entanto, o estudo encontrou um risco aumentado de câncer de mama em mulheres com o genótipo MTR (metionina sintase) 2756 GG, um risco aumentado associado à ingestão de folato em mulheres na pré-menopausa e uma interação de genes nutricionais.
2012	Castilho <i>et al.</i>	O estudo sugere que o risco de níveis elevados de folato é maior, principalmente antes da menopausa, pois nessa fase não há maior proliferação celular e maior expressão de receptores de folato, o que diminui o tempo necessário para o reparo adequado do DNA. Apenas mulheres com alto consumo de álcool e baixa ingestão de folato foram consideravelmente associadas à redução do câncer.
2014	Zhang, YF. <i>et al.</i>	Este estudo sugere que o risco excessivo de câncer de mama associado ao consumo de álcool pode ser diminuído, garantindo a ingestão adequada do folato. Devido à potencial importância prática desses achados, a relação da ingestão do folato com o risco de câncer de mama entre mulheres que consomem álcool será examinada em estudos posteriores.
2014	Naski <i>et al.</i>	O primeiro mecanismo, pelo qual o metabolismo modificado do DNA do folato pode ser afetado, é a integridade do DNA e proporciona a mudança do tumor, alterando a metilação.
2019	Houghton <i>et al.</i>	O folato plasmático foi positivamente associado ao risco de câncer de mama invasivo. Podem ocorrer associações em subgrupos definidos por variantes genéticas relacionadas, fatores de risco do câncer de mama e fatores tumorais. Mais estudos em mulheres mais jovens e na era pós-fortificação são necessários para confirmar esses resultados.
2019	Chen <i>et al.</i>	A associação entre folato e risco de câncer de mama depende em grande parte do polimorfismo do gene MTHFR. O MTHFR C677T está associado com o risco de câncer de mama em asiáticos, mas não em caucasianos, e o MTHFR A1298C não é um fator de suscetibilidade ao câncer de mama. A baixa atividade da enzima MTHFR na presença do alelo C677T e a baixa ingestão do folato na dieta podem resultar à desincorporação da uracila no DNA e no desenvolvimento do câncer de mama. A eficiência de absorção e uso das vitaminas varia consideravelmente de uma pessoa para outra.

Como visto na tabela 3, a segurança no uso do ácido fólico passou por mudança ao longo dos anos. Por cerca de 10 anos, essa vitamina foi vista como uma vitamina valiosa e de excelente expressão na prevenção de diferentes tipos de câncer (ZHANG *et al.*, 1999; PADILHA *et al.*, 2004; PARKER *et al.*, 2005). No entanto, em 2009, já se notou riscos associados ao uso da vitamina por mulheres na pré-menopausa (MA *et al.*, 2009), dado que foi confirmado mais tarde por Castilho (2012). Em 2014, estudos ganharam força, indicando novamente o potencial de prevenção de câncer do folato em associação ao uso de álcool em excesso. Os dados positivos sobre o uso do folato foram aparecendo ao longo dos anos, quando em 2019, foram apontados os benefícios dessa vitamina na redução dos riscos de câncer de mama (HOUGHTON *et al.*, 2019). Nesse mesmo ano, outro estudo teve grande destaque, o realizado por Chen *et al.* (2019), os quais relacionaram a ação benéfica e preventiva do ácido fólico com o polimorfismo do gene MTHFR, portanto, definiram que a expressão positiva ou negativa do ácido fólico pode variar de uma pessoa para outra, sendo necessário investigação médica do paciente, a fim de identificar se a terapia com vitamina B9 pode ter efeito positivo na prevenção do câncer de mama ou não.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados neste estudo sugerem que o alto consumo de folato na dieta pode estar associado a um risco reduzido de câncer mama, devido a níveis relativamente altos de consumo de álcool, mas há variações desse benefício, a depender da idade da mulher, como na pré-menopausa e na presença do alelo C677T, indicando que a eficiência dos efeitos do folato pode variar de uma pessoa para outra. Por isso, são necessários estudos clínicos aprofundados antes da inclusão dessa vitamina na dieta.

O folato é capaz de exercer atribuição dobrada na evolução do câncer, o que pode gerar defesa prévia nas neoplasias e, com isso, pessoas com fraca condição de folato podem desenvolver neoplasias, se administrado em altas doses. Diante disso, é necessário refletir sobre os diferentes estudos e aprimorar os conhecimentos, a fim de orientar, de forma assertiva, os profissionais de saúde, com o propósito de que compreendam que o uso excessivo de folato não é melhor em qualquer condição.

Sendo assim, apesar do ácido fólico ter seu efeito benéfico comprovado por meio dos estudos aqui apresentados, com ação positiva na redução da toxicidade do antifolato devido a seu crescimento intracelular nos tecidos normais, seu uso não é 100 % seguro para todos os pacientes, por conseguinte, mais dados correlacionados a sua experiência clínica são bem-vindos, a fim de que a indicação médica ocorra de forma frequente e segura para a população em geral.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de nossas vidas e não somente nestes anos como universitárias, mas que, em todos os momentos, é o maior mestre e conselheiro que temos.

Gostaríamos de expressar nossa gratidão aos nossos esposos Jeferson e Ederson, por serem amigos e companheiros incríveis, que nunca negaram palavras de força, de incentivo e de otimismo ao longo de nossa jornada acadêmica. Obrigada por seus conselhos, pela ajuda com nossos filhos Isabella e Miguel, Geovanna e Guilherme, enquanto as mães passavam as madrugadas realizando este trabalho. Vocês são presentes de Deus em nossas vidas.

Agradecemos às nossas famílias, mães, pais, avós, sogros (a), que incentivaram nos momentos mais difíceis e compreenderam a nossa ausência, enquanto dedicávamos à realização deste trabalho. Aqueles que não estão mais aqui, mas que sabemos que aí de cima nos olham e cuidando de nós do jeitinho que só vocês sabem. A saudade é eterna e as lembranças também.

Agradecemos uma a outra pela parceria de trabalhos e provas, pois muitas madrugadas passamos juntas, enfrentamos o estresse e o cansaço, mesmo assim sempre nos apoiamos para chegar ao final juntas e unidas. Obrigada por ser minha companheira de estudo, fé e de vida. Agradecemos também a tantos outros colegas de classe que ajudaram de alguma forma a chegar até aqui.

Não poderia faltar ela, Juliana Silva Novais. Mestre, professora, amiga e orientadora de vida. Obrigada pela ajuda nesta etapa que está se concluindo.

Agradecemos à instituição o ambiente criativo e amigável que proporciona a todos os alunos. À orientadora Elida Paula Dini de Franco e à coorientadora Ana Cláudia Alves Freire Ribeiro, por nos proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e da afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram, não somente por terem nos ensinado, mas pela aprendizagem.

Também a todos os demais professores da instituição, pois a palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados, os quais, sem nomeá-los, terão os nossos eternos agradecimentos.

REFERÊNCIAS

- ALABURDA, J.; SHUNDO, L. Ácido fólico e fortificação de alimentos. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, [S. l.], v. 66, n. 2, p. 95–102, 2007. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/RIAL/article/view/32816>. Acesso em: out. 2022.
- BARBOSA, S. I. C.; LEAL, F. Compostos que interferem no metabolismo da purina - e pirimidina nucleotídeos: utilização como agentes terapêuticos. Dissertação mestrado, Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa, p. 1-90, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/5160>. Acesso em: set. 2022.
- 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.
- 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.
- BRATTSTRÖM, L.; WILCKEN, D. L. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 72, p. 315-23, 2000.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- CAMPOS, M. T. do A. Associação entre níveis ingeridos de folato e o risco de neoplasia colorretal. Dissertação. Fundação Antônio Prudente. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1150422/us544.pdf>. Acesso em: set. 2022.
- CASTILLO, L. C.; TUR, J. A.; UAUY, R. Folatos y riesgo de cáncer de mama: réplica de los autores. *Revista Médica de Chile*, n. 141, v. 2, p. 273-274, 2013.
- CHANGO, A.; WATKINS, D.; ABDENNEBI-NAJAR, L. The Importance of Folate in Health. In: *B Vitamins and Folate*. [S.l.]: Royal Society of Chemistry, cap. 44, p. 734–753, 2013.
- COSTA, M. L. V. Consumo alimentar de pacientes com câncer de mama durante a quimioterapia. Salvador, 2013.66f. Dissertação (Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde). Escola de Nutrição. Universidade Federal da Bahia – UFBA. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/18843>. Acesso em: out. de 2022.
- DESANTIS, C. *et al.* Breast Cancer Incidence Rates in U.S. Women Are No Longer Declining. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 20, n. 5, p. 733-739, 2011.
- DESANTIS, C. *et al.* Breast Cancer Statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 64, p. 52-62, 2014.
- FERNANDES, E. F. de O. *et al.* Avaliação da composição de nutricosméticos utilizados no tratamento de cabelo. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, v. 8, n. 3, p. 385–398, 2021. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/10212>. Acesso em: jun. 2022.
- FERRAZ, C. M.; STELUTI, J.; MARCHIONI, D. M. L. As vitaminas e minerais relacionados à estabilidade genômica e à proteção ao câncer. *Nutrire: Sociedade*

Brasileira de Alimentação e Nutrição = Brazilian Journal of Food and Nutrition, v. 35, n. 2, p. 181-199, 2010. Disponível em: <http://sban.org.br/publicacoes/293.pdf>. Acesso em: set. 2022.

FREIRE, J. de S. A importância do uso do ácido fólico: uma visão integrada dos benefícios da suplementação periconcepcional e gestacional. Repositório Anhanguera, 2018. Disponível em: <https://repositorio.pgsskroton.com/bitstream/123456789/33869/1/JULIAN~1.PDF>. Acesso em: set. 2022.

GARÓFOLO, A. *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Artigo de Revisão, Revista de Nutrição, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GATTI, C. de M. Dieta e adenocarcinoma gástrico: o papel das frutas, vegetais, leite e derivados, azeite, oleaginosas, leguminosas e cereais. São Paulo; [s.n.], 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-998148>. Acesso em: nov. 2022.

GONDA, T. A. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent Helicobacter-associated gastric cancer in mice. Gastroenterology. v. 142, p. 824-833, 2012.

HARVARD T.H. CHAN. The Nutrition Source: Folate (Folic Acid) – Vitamin B9. Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/folic-acid>. Acessado em: out 2022.

HOUGHTON, S. C. *et al.* Plasma B-vitamins and one-carbon metabolites and the risk of breast cancer in younger women. Breast Cancer Research and Treatment, 2019.

INCA (Instituto Nacional de câncer José Alencar Gomes Silva). Informações sobre o desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil, 2010. Disponível em: <http://inca.gov.br>. Acesso em: out. 2022.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <http://inca.gov.br>. Acesso em: nov 2022.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2019. Disponível em: <http://inca.gov.br>. Acesso em: out. 2022.

JOHNSON, L. Deficiência de ácido fólico. Manual MSD Versão para saúde da família, 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BAncias-nutricionais/vitaminas/defici%C3%Aancia-de-%C3%A1cido-f%C3%B3lico>. Acesso em: set. 2022.

LARSSON, S. C.; GIOVANNUCCI, E.; WOLK, Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. Gastroenterology, n. 131, v. 4, p. 1273-1283, 2006.

LIEW, S. C. Folic acid and diseases – supplement it or not? Revista da Associação Médica Brasileira, v. 62, p. 90-100, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/6HzzW7pXtdLgpzRNvp8Jz3p/?lang=en>. Acesso em: out. 2022.

LINHARES, A. O.; CESAR, J. A. Suplementação com ácido fólico entre gestantes no extremo Sul do Brasil: prevalência e fatores associados. Revista Ciência & Saúde Coletiva, v. 22, n. 2, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2017.v22n2/535-542/>. Acesso em: out. 2022.

MA, E. *et al.* Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer*, 2009.

MARCHIORO, A. A.; SÁ-NAKANISHI, A. B. D.; CAMPANERUT, P. A. Z. Importância do Ácido Fólico. *Revisão Uninga*, v. 1, n. 1, 2010. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/462>. Acesso em: out. 2022.

NAGAO, T.; HIROKAWA, M. Diagnóstico e tratamento de anemias macrocíticas em adultos. *Journal of General and Family Medicine*, v. 18, n. 5, p. 200-204, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29264027/>. Acesso em: nov. 2022.

NAZKI, F. H.; SAMEER, A. S.; GANAIE, B. A. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*, v. 533, n. 1, p. 11-20, 2014.

OBEID, R.; HOLZGREVE, W.; PIETRZIK, K. Suplementação de folato para prevenção de defeitos cardíacos congênitos e baixo peso ao nascer: uma atualização. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2019.

SHARP, L. *et al.* Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Letters*, v. 181, n. 1, p. 65-71, 2002.

OLIVEIRA, A. L. T. D. Intervenção nutricional no Autismo. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/68833>. Acesso em: out. 2022.

SITINIKI, R. S. Bula do ácido fólico. 2020. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/acido-folico/bula#para-que-serve>. Acesso em: out. 2022.

SILVA, J. O papel do Ácido Fólico na gestação como prevenção das malformações fetais: uma revisão bibliográfica. Lajes SC: Centro Universitário UNIFACVEST. Disponível em: https://www.unifacvest.edu.br/assets/uploads/files/arquivos/34513-silva-jaqueline.-o-papel-do-acido-folico-na-gestacao-como-prevencao-das-malformacoes-fetais-uma-revisao-bibliografica.-nutricao.-lages_-unifacvest,-2019-02_.pdf. Acesso em: out. 2022.

SOBIN, L. H.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. H. TNM classification of malignant tumours. Chichester: Wiley-Blackwell: Union for International Cancer Control, 7th ed., p. 310, 2010.

UEHARA, S. K.; ROSA, G. Associação da deficiência de ácido fólico com alterações patológicas e estratégias para sua prevenção: uma visão crítica. *Revista de Nutrição*, v. 23, n. 5, p. 881-894, 2010.

VANNUCHI, H.; MONTEIRO, T. H. Ácido fólico - Funções plenamente reconhecidas de nutrientes. Tradução. São Paulo: ILSI Brasil. Força-Tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos. Comitê de Nutrição, 2010.

VISENTIN M.; ZHAO R.; GOLDMAN, I. D. The antifolates. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 26, n. 3, p. 629-648, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777421/>. Acessado em: out 2022.

PADILHA, P.; PINHEIRO, R. The Role of the Functional Foods on Prevention and Control of the Breast. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.5, n. 3, p. 251-260, 2004.

PARKER, N. *et al.* Expressão do receptor de folato em carcinomas e tecidos normais determinada por um ensaio quantitativo de ligação de radioligandos. *Bioquímica Analítica*, 2005.

ZHANG, S. *et al.* Um estudo prospectivo da ingestão de folato e o risco de câncer de mama. JAMA, 1999.

ZHANG, Y.F. *et al.* Folate Intake and the Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. PLOS ONE, v. 9, n. 6, 2014.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF). Cancer preventability estimates for body fatness. Londres: 2018. Disponível em: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/01/Body-fatness-and-weight-gain_0.pdf. Acesso em: nov. 2022.