

O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão*

The role of folic acid on oncologic prevention and intervention: review

Kátia Baluz,¹ Maria das Graças Tavares do Carmo² e Glorimar Rosas³

Resumo

O ácido fólico, por ser uma vitamina envolvida em um grande número de processos bioquímicos essenciais para a vida, tem também importante papel na oncologia, principalmente a partir da sua ação na metilação do DNA e na síntese de purinas e pirimidinas. Causas genéticas ou de deficiência desta vitamina têm sido relacionadas ao câncer em vários estudos. Seu papel se estende e se prolonga desde a prevenção até o tratamento do câncer, onde ele é largamente utilizado na forma do seu análogo químico, prejudicando o desenvolvimento do tumor e levando à sua subsequente erradicação.

A utilização do ácido fólico ou da sua forma reduzida na prevenção e durante ou antes do tratamento oncológico é descrito neste levantamento bibliográfico, que tem a intenção de somar esforços na direção do estabelecimento de estratégias intervencionistas que reduzam o risco de câncer e a toxicidade relacionada ao tratamento.

Palavras-chave: ácido fólico; antifolatos; alimentos fortificados; neoplasias; prevenção; terapia; homocisteína.

*Trabalho de Conclusão da disciplina Fisiologia e Bioquímica da Nutrição do Curso de Mestrado em Nutrição Clínica - UFRJ.

¹Coordenadora do Curso de Especialização de Nutrição Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA); Coordenadora técnico-administrativa da Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional do INCA; Especialista em Nutrição Oncológica pelo INCA; Aluna especial do Curso de Mestrado em Nutrição Clínica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). *Enviar correspondência para K.B. E-mail:* nutricaohc@inca.gov.br

²Doutora em Ciências, Universidade Federal de São Paulo; Professor Adjunto do Departamento de Nutrição e Dietética da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

³Doutora em Ciências, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Mestre em Ciências, UFRJ; Professor Assistente do Departamento de Nutrição Clínica da UFRJ.

Recebido em setembro de 2002.

Abstract

Folic acid, a vitamin involved in a large number of biochemical processes which are essential to life, has also an important role in oncology, mainly due to its action on the DNA methylation and on the purine and pyrimidine synthesis. Genetic causes and/ or deficiency of this vitamin have been associated to colorectal cancer in several studies. Its role, however, is more extensive, and can be observed from cancer prevention to treatment, where it is largely used under the form of its chemical analogue, hindering the tumor's development and fostering its subsequent eradication. Through the history of cancer's chemotherapy, toxicity control of the drug has been the object of extensive studies. The use of folic acid or of its reduced form during or before treatment is described in this paper on the role of folic acid in oncology, so that interventionist strategies aiming to reduce cancer risk and the toxicity related to antineoplastic treatment can be developed.

Key words: folic acid; antifolate; fortified food; neoplasms; prevention; therapy; homocysteine.

INTRODUÇÃO

O ácido fólico é a forma mais estável de folato, mas não é encontrada naturalmente em tecidos vivos; precisa ser reduzido *in vivo*, o que resulta em di-hidrofolato e tetra-hidrofolato, pela adição de átomos de hidrogênio no anel pirazina da pteridina, nas posições 7, 8 e 5, 6, 7 e 8 respectivamente. Os folatos estão envolvidos em complexas vias e em um grande número de processos bioquímicos essenciais para a vida, incluindo atuação como co-fator para as enzimas implicadas na biossíntese de nucleotídeos, timidilato e reações de metilação. A ingestão inadequada de folato tem sido implicada no desenvolvimento ou aumento de certos tipos de câncer, principalmente câncer colorretal, por ser a mucosa intestinal um tecido de alta renovação e portanto dependente de suprimento de folato para a correta composição e duplicação do DNA.

As células neoplásicas possuem receptores específicos de alta afinidade com folato, ancorados à membrana apical de células epiteliais; por serem células de rápida replicação são também extremamente dependentes de um abundante suprimento de folato reduzido. Esta vulnerabilidade tem sido largamente explorada na área de pesquisa em câncer há muito tempo, e os antifolatos hoje representam uma das classes de agentes antineoplásicos mais investigadas. Os avanços no campo da Oncologia tornaram muitos

tumores curáveis ou passíveis de maior controle e as investigações da relação de nutrientes específicos na promoção ou no tratamento do câncer têm multiplicado o interesse dos profissionais de nutrição para a área de prevenção e terapêutica oncológica.

Este levantamento bibliográfico foi realizado a partir de pesquisa em bases de dados, PubMed/Medline, selecionando os estudos da última década relacionados ao câncer e ácido fólico. Teve como objetivo descrever o papel do folato nas diferentes fases da Oncologia, desde a promoção ao tratamento do câncer. Relata algumas hipóteses que sugerem a relação do *status* funcional do folato com a estrutura, estabilidade e regulação da transcrição do DNA e a má incorporação do uracil ao DNA, a hipometilação do DNA e a carcinogênese, aponta os dados da literatura que associam a interação do polimorfismo da enzima metileno-tetra-hidrofolato-reductase (MTHFR) e a ingestão dietética de ácido fólico com o aumento do risco de carcinoma colorretal e algumas controvérsias.

Sugere-se que a suplementação de folato é diferente conforme os estágios da carcinogênese e relatam-se as recomendações atualizadas de ingestão diária de ácido fólico. Com relação ao tratamento oncológico, este estudo descreve a ação dos antifolatos mais comuns, por quais mecanismos eles interrompem a síntese de DNA na célula tu-

moral e como a associação do ácido fólico e o ácido fólico ao tratamento pode proteger o organismo dos seus efeitos tóxicos gastrointestinais. A iniciativa de executar esta revisão bibliográfica visa a incentivar as pesquisas na área de nutrientes específicos de câncer e somar-se aos esforços direcionados ao desenvolvimento de estratégias intervencionistas que reduzam o risco de câncer e a toxicidade relacionada ao tratamento oncológico.

METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO

ÁCIDO FÓLICO - FOLACINA - ÁCIDO PTEROILGLUTÂMICO - VITAMINA B9

O ácido fólico funciona como múltiplas formas de co-enzimas em processos de oxirredução e transferência de radical metila. Os processos metabólicos dependentes de ácido fólico são influenciados pela ingestão de folato, ingestão de outros nutrientes essenciais como vitaminas B12 e B6 e também por um polimorfismo genético da enzima metilenoetetrahidrofolato redutase (MTHFR). As reações que requerem folato são genericamente referidas como reações de metilação, incluindo as envolvidas nas fases de síntese de purinas e pirimidinas, metabolismo de aminoácidos e na formação do doador-chave de grupamento metil, o S-adenosilmetionina (SAM), envolvido em mais de 100 reações de transferências de grupamento metil. A principal função das co-enzimas folato é receber e doar radicais metil em vias metabólicas chave. O folato endógeno circulante, sob a forma de 5-metil-tetrahidrofolato, é transportado no plasma ligado inespecificamente a proteínas ligantes de baixa afinidade, principalmente a albumina, responsável por cerca de 50% de folato ligado. Nos tecidos, o transporte de folato ocorre por sistemas complexos através de carreadores de alta e baixa afinidade, se ligam a receptores de folato reduzido e seus análogos inativos. O folato é excretado na urina e na bile sob formas inativas e ativas, em torno de 100 µg por dia em humanos. Estudos importantes têm sido desenvolvidos sobre a relação folato/hiper-homocisteinemia¹ no ciclo de remetilação da homocisteína para produzir metionina

(aminoácido essencial) e também na via de síntese de DNA. A molécula central destas vias é o *tetrahidrofolato* dietético (THF). A primeira metilação do THF depende da *serina* (que se converte em glicina nesta reação); a partir daí, a enzima MTHFR prepara o composto de folato atual (*5,10-metilenetetrahidrofolato*) para doar o grupamento metil (5-metil-THF) à homocisteína mediado pela metil sintase (MS), gerando a metionina. Esta reação é dependente de vitamina B12. Esta via, chamada de remetilação, é um ciclo que regenera metionina - homocisteína - metionina. Na ausência do folato, ocorrerá hiper-homocisteinemia; neste caso, como mecanismo de regulação, a partir da via de transulfuração, a homocisteína será convertida em cistationina, em seguida em α cetoglutarato e cisteína, reação que requer a cistationina β sintetase dependente do piridoxal fosfato (B6). A cisteína também poderá formar taurina ou sulfato inorgânico ou ser excretada na urina (Figura 1). As vias de remetilação e transulfuração são coordenadas pelo SAM, que age como um inibidor da MTHFR (via de remetilação) e um ativador da cistationina β -sintetase (CBS) (via de transulfuração), dependendo da disponibilidade de metionina dietética.¹ Durante o ciclo da regeneração de metionina, após a doação do grupo metil (5-metil-THF) à homocisteína, o THF é recuperado. O THF poderá ser utilizado, por outra via, diretamente, para a síntese de timidilato [o 5,10 metilenoTHF é o substrato da timidilato sintase (TS) que converte deoxiuridina monofosfato (dUMP) à timidina monofosfato (dTMP)] e para a síntese de purina (utilizando o 10-formil-THF) (Figura 2). O Timidilato e as Purinas são formadores do DNA.

Figura 1.

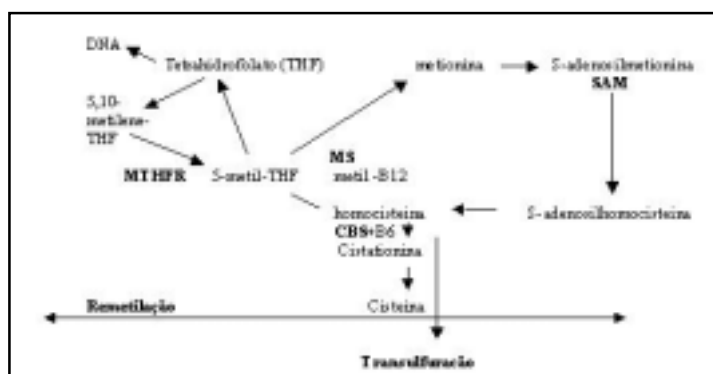
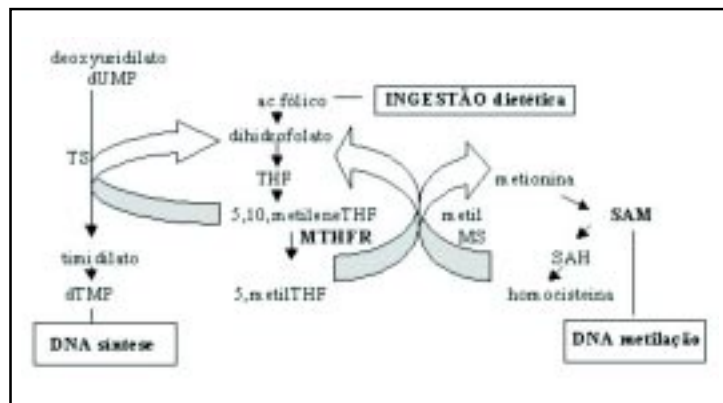


Figura 2.



A concentração de SAM está relacionada à disponibilidade de metionina ou folato e, dependendo desta concentração, ocorrerá a ativação ou inibição da MTHFR, que determinará se o folato intracelular será quimicamente reduzido e então utilizado para as vias de metilação ou mantido de uma forma não metilada para a síntese de nucleotídeos. Portanto o SAM também influenciará a utilização do co-fator folato na via da síntese de DNA, além de ser o doador de metil para a metilação do DNA. Por exemplo, baixos níveis de SAM, possivelmente resultantes da deficiência de metionina dietética, aumentam a atividade da MTHFR - *que vai participar na reação de doação de metil à homocisteína para regenerar a metionina* - desviando o THF da via da síntese de DNA.²

No caso de deficiência de folato todas as reações de metilação estarão comprometidas em graus variados, dependendo da afinidade da enzima à molécula respectiva de folato envolvida. Vários substratos e intermediários metabólicos se acumularão com conseqüências negativas. Por exemplo, na deficiência de folato a elevada concentração de homocisteína plasmática tem sido associada a significativo aumento do risco de várias doenças vasculares oclusivas, afetando tanto a estrutura da parede vascular quanto o sistema de anticoagulação sangüínea.³

Tipos específicos de anemia (anemia megaloblástica) e diminuição do número de células brancas e plaquetas são decorrentes da deficiência de folato. A diminuição generalizada da divisão celular, relacionadas ao folato e à síntese de ácidos nucleicos, é mais aparente em tecidos de rápida replicação

como as células do trato digestivo e hematopoéticas. Hipóteses sugerem a relação do *status* funcional do folato com a estrutura, estabilidade e regulação da transcrição do DNA e com a má incorporação do uracil ao DNA (quando a metilação do uridilato a timidilato é insuficiente durante a síntese de DNA), a hipometilação do DNA (pela baixa disponibilidade de SAM) e a carcinogênese.

O estado nutricional de folato vai depender, também, de sua disponibilidade nos alimentos, digestão e absorção.

O folato dos alimentos é altamente sensível a agentes físico-químicos como: oxidação, calor, cozimento e luz ultravioleta. As fontes naturais do ácido fólico são: os miúdos animais, vegetais folhosos verde-escuros (ex.: espinafre), brócolis, couve de bruxelas, aspargos, milho, amendoim, levedo, frutas cítricas e também cereais integrais. O ácido fólico sintetizado por bactérias intestinais contribui para o estoque do organismo.

A biodisponibilidade do folato dietético para a absorção intestinal é de 60%, e do folato medicamentoso, 98%.

O folato é excretado pela via urinária na forma de pteridina, pteridina-6-aldeído, p.acetamidobenzolglutamato e p.amino-benzoilglutamato (produtos do catabolismo do folato). Sua excreção também ocorre como ácido fólico biliar via intestinal. É armazenado no tecido hepático como poliglutamato. A recomendação atual de ingestão de ácido fólico, para homens e mulheres, está demonstrada na tabela abaixo.⁴

Tabela 1. Recomendação de ácido fólico - FNB,1998.

Idade (anos)	RDA ($\mu\text{g} / \text{d}$)
1-3	150
4-8	200
9-13	300
14-18	400
> ou = 19	400
gestantes	600
lactantes	500

PROTO-ONCOGENE E GENE SUPRESSOR DE TUMOR

O termo "câncer" refere-se a mais de 100 formas da doença. Quase todos os tecidos do corpo podem desenvolver malignidade. O

processo básico que produz estes diversos tumores são similares.

As 30 trilhões de células do organismo saudável normal vivem num condomínio complexo, interdependente, com regulação da sua proliferação, mantendo o tamanho e a arquitetura apropriadas para as necessidades do organismo.

A célula do câncer viola este esquema, torna-se insensível ao controle usual de proliferação e segue seus próprios comandos internos para reprodução. Torna-se letal quando rompe os tecidos e órgãos necessários para a sobrevivência do organismo como um todo. A transformação maligna da célula começa através da acumulação de mutações em classes específicas de genes. Mutações em genes podem perturbar a célula pela alteração da quantidade ou atividade dos produtos protéicos.

Duas classes de genes têm a maior importância na oncogênese, o proto-oncogene e o gen supressor de tumor. Na sua configuração normal eles coreografam o ciclo vital celular (intrincada seqüência de eventos onde a célula cresce e se divide). O proto-oncogene promove crescimento, diferenciação e proliferação celular, enquanto o gene supressor de tumor (anti-oncogene) o inibe.

Quando mutado, o proto-oncogene pode dirigir multiplicações excessivas. O gene supressor de tumor, em contraste, contribui para a formação do câncer quando ele é inativado pelas mutações.

As alterações genéticas incluem:

-Translocações e inversões: permitem que um proto-oncogene seja inserido próximo ou fusionado a um gene freqüentemente transcrito, levando à sua expressão aumentada ou à produção de proteínas aberrantes.

-Deleções: importantes quando acometem genes supressores do crescimento celular.

-Amplificações: levam à expressão exacerbada de proteínas estruturalmente preservadas.

-Mutações puntiformes: causam produção de proteínas estrutural e funcionalmente aberrantes.

-Inserção de ADN viral: inserem oncogenes virais no genoma humano podendo estimular proto-oncogenes e inibir anti-oncogenes.⁵

Para um tumor de câncer se desenvolver

são necessárias várias mutações nos genes controladores do crescimento celular.

Os genes envolvidos no câncer em humanos são genes relacionados à tradução dos estímulos da membrana para o núcleo, relacionados à sinalização intracitoplasmática para a divisão celular, receptores de membranas, fatores de transcrição, controle do ciclo celular e da sinalização da apoptose.⁵

Acredita-se que as aberrações do DNA provocadas pela deficiência de folato, podem alterar a expressão do gene supressor de tumor e do proto-oncogene.⁶

A IMPLICAÇÃO DO ÁCIDO FÓLICO NA ONCOGÊNESE

A inadequada ingestão de folato tem sido implicada no desenvolvimento ou aumento de certos tipos de câncer, principalmente do câncer colorretal e câncer de mama.⁷

Dentre os constituintes de vegetais e frutas, o folato tem sido objeto de muitas pesquisas atuais sobre sua potencial ação quimiopreventiva.⁸

A renovação do tecido epitelial normal envolve proliferação, migração, diferenciação e apoptose que, em conjunto, mantêm a homeostase epitelial. A renovação celular acelerada não é desejável pela probabilidade aumentada de ocorrer hiperplasia ou crescimento de células neoplásicas. O epitélio do trato gastrointestinal é caracterizado por rápida renovação celular. A contribuição da apoptose para o desenvolvimento de neoplasia é tão importante quanto a proliferação celular.⁹

Concentrações de folato sérico e na mucosa colônica estavam significativamente depletadas em animais alimentados com dieta deficiente em folato.¹⁰

Estudo desenvolvido por Blount et al.¹¹ em 1997, demonstrou que a deficiência de folato em humanos resultou em insuficiente metilação do dUMP para dTMP, causando uma incorporação errada do uracil no DNA e provocando quebra do cromossoma. Outros estudos, porém, têm também demonstrado que a metilação do DNA na mucosa colônica não é alterada pela suplementação de folato ou por sua deficiência.^{12,13}

O polimorfismo 677 C-T e o 1298 A-C

na região do gene relativo à MTHFR mostraram diminuir a atividade e aumentar a termolabilidade da enzima MTHFR. O polimorfismo MS2756A-G também reduz a atividade da enzima metil-sintase (MS). O risco atribuído a um polimorfismo de um nutriente funcional comum pode ser tão grande quanto uma rara mutação num grande proto-oncogene ou gene supressor de tumor, com um grande risco para a carcinogênese. O polimorfismo da MTHFR está associado com uma significativa elevação da homocisteína plasmática assim como um declínio significativo nos níveis de folato plasmático (5-metil-THF). À luz destas evidências é razoável supor que o polimorfismo de gene associado ao metabolismo de metil, como o gene da MTHFR e MS pode conferir alterações na metilação do DNA, assim como ser suscetível ao câncer.¹⁴ Observou-se, entretanto, a relação do polimorfismo da MTHFR apenas em estágio avançado da oncogênese colorretal (adenoma → pólipos → carcinoma), e que apenas uma fração de adenomas desenvolvem progressão para o câncer. Este estudo sugere um efeito protetor do polimorfismo MTHFR, a partir de potenciais defeitos na síntese de DNA em um subgrupo de adenomas colorretais que tem um potencial para desenvolver tumor maligno. Estudo recente avaliou a frequência da mutação C677T MTHFR e sua associação com o câncer de mama e confirmou sua significância em casos bilaterais ou combinado com câncer de ovário.¹⁵ A maior limitação desses estudos prospectivos da interação genética ambiental é a dificuldade de testar estas interações quando o número de incidências é baixo, ou a frequência do genótipo ou a prevalência à exposição é também baixa, além do alto custo de se obter grandes quantidades de amostras de sangue ou outras amostras necessárias.¹⁶

O mecanismo pelo qual a repleção dietética de metil exerce um efeito anticarcinogênico não é bem compreendido.^{17,18}

Para identificar a correlação do folato plasmático e colônico com os níveis de ingestão dietética de folato, Kim et al.^{19,20} desenvolveram estudo em modelos experimentais e concluíram que o incremento de folato dietético quatro vezes maior que o

requerimento basal, leva à progressiva redução na evolução da neoplasia macroscópica a partir da microscópica e que a suplementação > 4 vezes a necessidade não confere maiores benefícios.

Experimentalmente, tem-se demonstrado que o crescimento do tumor é inibido na deficiência de folato; esta é a base das terapias antitumorais usando agentes antifolato, incluindo methotrexate e 5-fluorouracil. Esta relação foi avaliada quando crianças com leucemia aguda tratadas com suplementação de folato experimentaram uma acelerada progressão da leucemia. Estas observações sugerem que a deficiência de folato teria um efeito inibitório na progressão da neoplasia estabelecida ou poderia mesmo causar regressão dos tumores estabelecidos.

A extrapolação dos dados experimentais para humanos merece maior consideração em relação ao momento e dose de intervenção, visando a quimioprevenção efetiva e segura.^{21,22}

Os conflitos podem, muito bem, ser devido a variações no desenho, dietas ou diferentes modelos animais.

Existem algumas evidências sugerindo que o tratamento com ácido fólico, em doses apropriadas, reduz a incidência de câncer colorretal. A redução depende da dose de ácido fólico administrada. Os níveis necessários são raramente supridos com a ingestão diária de alimentos, mesmo em condições ideais. Propõe-se, atualmente (*Department of Environmental and Preventive Medicine, Wolfson Institute of Preventive Medicine, St. Bartholomew's and the Royal London School of Medicine and Dentistry* de Londres, Inglaterra) como parte de programas de enriquecimento de farinhas, a sensibilização das agências inglesas de saúde pública, por ser este um mantimento básico, usado em grande escala pela população.²³

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE FOLATO

O melhor indicador do estado nutricional de folato é a concentração de folato em eritrócitos, e vários estudos apontam os níveis de homocisteína plasmática também como um indicador do estado nutricional de folato.

Tem sido controversa a relação entre a medida convencional do folato sérico e seu reflexo na concentração da mucosa colorretal. Trata-se de um tema importante, já que medidas acuradas do *status* de folato na mucosa colorretal são imprescindíveis para predizer o risco de câncer nesta topografia em estudos epidemiológicos e para determinar o efeito da suplementação de folato em ensaios clínicos. O baixo *status* de folato, avaliado a partir de ingestão dietética ou concentração de folato sérico tem sido associado com o aumento do risco de câncer colorretal e de seu precursor, o adenoma. Porém, a relação entre a concentração sérica do folato e o risco de câncer colorretal é menos consistente do que a observada entre a ingestão de folato e o risco deste câncer.

O efeito do folato na mucosa colorretal não é proveniente totalmente do folato sérico, já que a mucosa está exposta ao folato sintetizado intralúmen pela microflora intestinal ou que tenha escapado da absorção do intestino delgado.²⁴

Sugere-se que a modesta redução do folato sistêmico em pacientes com neoplasia colorretal pode não ser aparente em aferições convencionais de folato sérico; portanto um indicador mais sensível de depleção de folato celular, como a homocisteína, pode ser necessária para esta demonstração.

Tem-se sugerido também que a depleção de folato na mucosa colorretal, na ausência de deficiência sistêmica de folato, poderia predispor-la à transformação neoplásica. Foi examinado se a medida sérica convencional de folato e o mais sensível indicador inverso do *status* de folato sistêmico, a homocisteína, refletiriam acuradamente a concentração de folato da mucosa colônica obtida por biópsia endoscópica. Apesar da concentração de homocisteína sérica ter sido o melhor indicador de folato da mucosa colônica em estudos anteriores,²⁵ neste estudo a concentração de folato sérico e nas hemácias mostrou uma melhor correlação com a concentração de folato na mucosa colônica. Até o momento não se conhece o grau normal de concentração de folato na mucosa colônica e qual o limiar desta concentração para o desenvolvimento do câncer colorretal. Os dados deste estudo mostram que a

concentração de folato sérico e das hemácias, em níveis fisiológicos convencionais, são bons indicadores de folato da mucosa. Entretanto, parece que após o início da suplementação, o folato sérico e de eritrócitos, concentrados a níveis suprafisiológicos, é menos confiável para conferir precisamente a concentração de folato da mucosa.²⁶

O PAPEL DO ÁCIDO FÓLICO NO TRATAMENTO DO CÂNCER

As células de rápida proliferação são altamente dependentes de um abundante suprimento de folato reduzido (5,6,7,8-THF), forma funcional principal do ácido fólico. Esta vulnerabilidade tem sido explorada amplamente na área de pesquisa do câncer, sendo os agentes antineoplásicos antifolatos as classes mais estudadas.²⁷

O folato natural é convertido na célula a poliglutamato pela adição de um resíduo de glutamato. Este processo é análogo para o folato natural e os antifolatos, sendo conhecido como poliglutamação. Desta maneira, o folato não atravessa a membrana, sendo retido e concentrado dentro da célula, disponível para as reações metabólicas ou mesmo aumentando a ação citotóxica dos antifolatos.

A resistência celular ao antifolato pode ser causada pela redução da habilidade da célula para a poliglutamação ou mesmo por alterações da afinidade do carreador ao antifolato.²⁸

Muitas drogas afetam a absorção e o metabolismo do ácido fólico. As diferenças no efeito dos vários folatos na proliferação celular estão relacionadas com as diferenças na captação. O ácido fólico possui uma baixa captação pelo carreador de folato reduzido (K_m 200 a 400 μM) em contraste com o 5-metil-THF, um excelente substrato para o carreador de folato reduzido (K_m 1 - 5 μM). A forma predominante do folato plasmático é o 5-metil-THF.²⁸

O methotrexate (MTX) é o antifolato mais antigo. Introduzido há 50 anos, possui uma estrutura que difere do ácido fólico apenas sutilmente. Esta alteração, porém, proporciona maior afinidade da droga à di-hidrofolato redutase, o seu alvo, do que o folato natural. O resultado da inibição da di-hidrofolato

redutase é o acúmulo do folato na sua forma de di-hidrofolato, provocando uma conseqüente inibição da síntese "de novo", de purinas e timidinas. Outras drogas agem no metabolismo do ácido fólico bloqueando a produção de timidina diretamente, como é o caso do 5-fluorouracil (5-FU). O 5-FU age inibindo a timidilato sintase a partir da sua incorporação ao nucleotídeo, produzindo um análogo do dUMP. Este análogo forma uma ligação covalente com a timidilato sintase (TS), o complexo ternário timidilato sintase/5-fluorodeoxiuridina monofosfato/5,10-metilene-THF e inibe a síntese de DNA. A completa formação e tempo de vida deste complexo depende de um estoque normal de folato reduzido intracelular, o 5,10-metilene-THF.²⁹

Essas drogas têm assumido um papel chave no tratamento do câncer por meio século. Alguns efeitos colaterais da administração dos quimioterápicos, como intolerância gastrointestinal, mimetizam uma severa deficiência de ácido fólico. Pacientes com câncer de mama apresentaram hiperhomocisteinemia em maior grau no estágio IV do que no estágio II, influenciando a maior ocorrência de tromboembolismo.³⁰

O efeito da suplementação do ácido fólico na redução da toxicidade dos antifolatos é claro, observa-se uma redução nos efeitos tóxicos sem afetar a eficácia da droga.³¹

A utilização do folato na forma de 5-formyl-THF ou ácido folínico não requer redução pela enzima di-hidrofolato redutase para participação das reações de metilação. Comercialmente conhecido como Leucovorin (LV), o ácido folínico modula a ação do 5-FU estabilizando o complexo ternário com a TS e melhora os efeitos tóxicos adversos na mucosa gastrointestinal pela maior captação do LV pelos carreadores de folato reduzido da membrana, suprimindo assim substrato para a regeneração tecidual. A combinação de LV com 5-FU é utilizada quando altas doses do 5-FU são recomendadas. Concentrações farmacológicas de LV expandem o pool intracelular de 5,10-metilene-THF, aumentando a duração da inibição da TS mediada pelo 5-FU.³²

Na utilização do 5-Fu / LV, observa-se diarreia, graus 3 e 4, dependente da dose,

em 23% dos pacientes em tratamento semanal; a mucosite severa, neste caso, é incomum. A mucosite graus 3 e 4, dependente dose no tratamento mensal, é observada em 14% dos pacientes, também a diarreia, neste esquema de tratamento, ocorre em 11% dos pacientes. Alguns investigadores sugerem que a combinação de baixas doses de LV mais 5-FU mensal é preferível do que altas doses semanais de 5-FU/LV. A decisão de qual regime usar em cada paciente deve ser feita pelo oncologista e pela preferência do paciente.

Um balanço cuidadoso entre a droga e a suplementação deve ser mantido para assegurar a eficácia de ambos.³³

Os níveis plasmáticos de homocisteína e ácido metilmalônico, embora não se conheça o ponto exato que prediga a toxicidade, mostraram ser sensíveis marcadores de *status* de folato e vitamina B12 respectivamente. Estes parecem estar fortemente correlacionados com o subseqüente desenvolvimento de sérias toxicidades relacionadas ao tratamento com antifolato como mielossupressão, diarreia, toxicidade da mucosa gastrointestinal e infecção. Pelo fato do antifolato competir com o folato natural, supõe-se que o *status* de folato no pré-tratamento possa ser determinante para a subseqüente toxicidade da droga. Calvert³¹ demonstrou, após um grande levantamento sobre os antifolatos, seus mecanismos de ação e toxicidade, que uma suplementação em todos os pacientes com ácido fólico (350 a 1000µg/d continuamente) e vitamina B12 (1000µg/ 9 semanas) antes do início do tratamento, comparados com pacientes que não receberam a suplementação, reduziu acentuadamente a morte relacionada à droga (de 5% para 0%), grau 4 de neutropenia (de 32% para 2,6%), grau 4 de trombocitopenia (8% para 0%), graus 3 a 4 de diarreia (de 6% para 2,6%) e graus 3 a 4 de mucosite (de 5% para 1,3%). Não existem evidências da redução da eficácia do tratamento com a suplementação do ácido fólico.

Apesar de estar claro que a suplementação do ácido fólico tem um efeito benéfico na redução da toxicidade do antifolato devido à sua expansão intracelular nos tecidos normais, prevenindo o acúmulo contínuo da droga, esta é uma explicação possível, porém existem poucos dados relacionados à sua prática clínica.³¹

CONCLUSÃO

O folato por ser uma vitamina, co-fator importante na metilação do DNA, é, entre os constituintes de vegetais e frutas potencialmente quimiopreventivos de câncer colorretal, o de maior interesse nas pesquisas atuais.

A recomendação dietética de folato foi atualizada recentemente para 400µg/d para adultos (RDA, 1998), e programas em Saúde Pública de suplementação de ácido fólico foram implementados em países desenvolvidos.

Estudos mostram que a concentração de folato sérico e das hemácias em níveis fisiológicos convencionais são bons marcadores de folato da mucosa intestinal, e que a homocisteína e o ácido metilmalônico estão correlacionados com o desenvolvimento das toxicidades relacionadas ao tratamento com antifolatos.

Tem-se demonstrado, em geral, com relação ao folato e câncer colorretal, que existe uma predisposição genética conhecida; porém, fatores ambientais são evidentes a partir da grande diferença de incidência entre os países e populações migrantes.

A metilação da base de DNA, dependente de SAM, quando deficiente pela falta de folato ou por polimorfismo da enzima MTHFR, pode bloquear a expressão genética tal qual a expressão anormal do proto-oncogene. Porém, também outros estudos mostram que a suplementação ou deficiência de folato não altera a metilação do DNA, que o polimorfismo da MTHFR pode proteger contra a evolução do adenoma em estágio mais avançado para tumor maligno e que a suplementação de folato é diferente em diferentes estágios da carcinogênese.

As drogas análogas do ácido fólico, antifolatos, têm assumido um papel chave no tratamento do câncer por meio século. A associação do ácido fólico medicamentoso (LV), forma reduzida do ácido fólico, ao tratamento de altas doses de antifolatos reduz a toxicidade e intensifica a ação da droga. O resultado da suplementação dietética do ácido fólico na toxicidade dos antifolatos é claro, observa-se uma redução nos efeitos tóxicos gastrointestinais sem afetar a eficácia da droga.

Estudos que envolvam a interação dos genes com nutrientes e o meio-ambiente devem ser estimulados pela importância em esclarecer a etiologia do câncer assim como apontar os fatores de risco que possam ser prevenidos.

Poderão afetar significativamente a ação do folato natural e seu análogo antifolato, os transportadores de membrana, a formação de poliglutamatos, o estado nutricional de folato do paciente no pré-tratamento e a criação de caminhos onde os antifolatos tenham maior ação contra o tumor sem afetar os tecidos normais.

Finalmente, esforços devem ser direcionados no desenvolvimento de estratégias intervencionistas que reduzam o risco de câncer e a toxicidade relacionada ao tratamento antineoplásico.³⁵

AGRADECIMENTOS

O autor gostaria de agradecer ao apoio da Equipe de Nutrição Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e dos orientadores do Curso de Mestrado em Nutrição Clínica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
2. Bailey LB, Gregory JF. Recent advances in nutritional science: folate metabolism and requirement. *J Nutr* 1999;129:779-82.
3. Arruda VR, von Zuben PM, Chiaparini LC, Annichino-Bizzacchini JM, Costa FF. The mutation Ala 677-Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:818-21.
4. Ferrini MT, Borges VC, Marco D, Aguiar JE, Bottoni A, Waitzberg DL. Vitaminas. In: Waitzberg DL. Nutrição oral enteral e parenteral na prática clínica. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 95-115.
5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3a ed. Rio de Janeiro: INCA; 1999.
6. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130(2):129-32.

7. Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C, Favero A, Talamini R, Negri E. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum and breast. *Epidemiology* 1998;9(3):338-41.
8. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br J Cancer* 1999;79(11/12):1917-21.
9. Choi SW, Friso S. Is it worthwhile to try different coenzymatic forms of folate in future chemoprevention trial? *Nutrition* 2001;17(9):738-9.
10. Cravo ML, Mason JB, Dayal Y, Hutchinson M, Smith D, Selhub J, et al. Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Res* 1992;52:5002-6.
11. Blount BC, Mack MM, Mehr C, Macgregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:3290-5.
12. Le Leu RK, Young GP, McIntosh GH. Folate deficiency diminishes the occurrence of aberrant crypt foci in the rat colon but does not alter global DNA methylation status. *J Gastroenterol Hepatol*. In press 2000.
13. Le Leu RK, Young GP, McIntosh GH. Folate deficiency reduces the development of colorectal cancer in rats. *Carcinogenesis* 2001;21(12):2261-5.
14. Chen J, Giovannucci EL, Hunter DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr* 1999;129:560S-4S.
15. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, Kasinetz L, Kadouri E, Friedman E. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer* 2000;36(18):2313-6.
16. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, Feinberg AP. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 1985;228:187-90.
17. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(11):875-84.
18. Cravo M, Fidalgo P, Pereira AD, Gouveia-Oliveira A, Chaves P, Selhub J, et al. DNA methylation as an intermediate biomarker of colorectal cancer: modulation by folic acid supplementation. *Eur J Cancer Prev* 1994;3(6):473-9.
19. Kim YI, Salomon RN, Graeme-Cook F, Choi SW, Smith DE, Dallal GE, et al. Dietary folate protects against the development of macroscopic colonic neoplasia in a dose responsive manner in rats. *Gut* 1996;39:732-4.
20. Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim Y. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the APC^{Min} Mouse. *Cancer Res* 2000;60:5434-40.
21. Cravo ML, Pinto AG, Chaves P, Cruz JA, Lage P, Leitão CN, et al. Effect of folate supplementation on DNA methylation of retal mucosa in patients with colonic adenomas: correlation with nutrient intake. *Clin Nutr* 1998;17:45-9.
22. Le Leu RK, Young GP, McIntosh G. Folate deficiency reduces the development of colorretal cancer in rats. *Carcinogenesis* 2000;21(12):2261-5.
23. Law M. Fortifying food with folic acid. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(3):349-52.
24. Camilo E. Folate synthesized by bacteria in human upper small intestine is assimilated by the host. *Gastroenterology* 1996;110:991-8.
25. Kim YI, Fawaz K, Knox T, Lee YM, Norton R, Libby E, et al. Colonic mucosal concentrations of folate are accurately predicted by blood measurements of folate status among individuals ingesting physiologic quantities of folate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:715-9.
26. Kim YI, Fawaz K, Knox T, Lee YM, Norton R, Arora S, et al. Colonic mucosal concentration of folate correlate well with blood measurements of folate status in persons with colorectal polyps. *Am J Clin Nutr* 1998;68:866-72.
27. Allegra CJ. Antifolates: the next millenium. *Semin Oncol* 1999;26(2 Suppl 6):1-2.
28. Calvert H. An overview of folate metabolism: features relevant to the action and toxicities of antifolate anticancer agents. *Semin Oncol* 1999;26(2 Suppl 6):3-10.
29. Bailey LB, Moyers S, Gregory JF. Folate. In: Bowman BA, Russel RB. Present knowledge in nutrition. 8th ed. Washington: ILSI press; 2000. p. 214-26.
30. Matsuo K, Suzuki R, Hajima N, Ogura M, Kagami Y, Taiji H, et al. Association between polymorphism of folate and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma. *Blood* 2001;15(10):3205-9.

31. Calvert H. Folates status and the safety profile of antifolates. *Semin Oncol* 2002;29(2 Suppl 5):3-7.
32. Grem JL. Sistemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5-Fluorouracil plus leucovorin. *Semin Oncol* 1997;24(5)18S:8-18.
33. Drake JC, Voeller DM, Allegra CJ, Jonston PG. The effect of dose and interval between 5-Fluorouracil and Leucovorin on the formation of Thymidilate synthase ternary complex in human cancer cells. *Br J Cancer* 1995;71(6):1145-50.
34. Bunn P, Paoletti P, Niyikiza C. Vitamin B12 and folate reduce toxicity of Alimta (pemetrexed disodium, LY231514, MTA), a novel antifolate/antimetabolite [abstract 300]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001;20:76a.
35. Bertino JR. Chemotherapy of colorectal cancer: history and new themes. *Semin Oncol* 1997;24(5 Suppl 18):S18-3-S18-7.